

DER EINFLUSS
ZENTRALNERVÖSER STRUKTUREN DES HIRNSTAMMES
AUF DEN ARTERIELLEN BLUTDRUCK, DIE HERZFREQUENZ,
DAS SCHLAGVOLUMEN, DAS HERZZEITVOLUMEN UND
DEN PERIPHEREN GEFÄSSWIDERSTAND

Ein Beitrag
zur Pathophysiologie der Kreislaufregulation

PAUL REUTHER.

1975

Aus dem II. Medizinischen Klinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

DER EINFLUSS
ZENTRALNERVÖSER ZEPHYREN DES HIRNSTAMMES
AUF DEN ANTHEILIGEN BISTORISCH, DIE HERZKREISLAUF,
DAS SCHLAGVOLUMEN, DAS HERZZEITVOLUMEN UND
DIE KLASSISCHEN FÜR ANTHEILIGEN

Der Einfluss
zur Pathogenese der Kreislaufstörungen

Digitized by the Internet Archive
in 2026

an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,

an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Aus der II. Medizinischen Klinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

DER EINFLUSS
ZENTRALNERVÖSER STRUKTUREN DES HIRNSTAMMES
AUF DEN ARTERIELLEN BLUTDRUCK, DIE HERZFREQUENZ,
DAS SCHLAGVOLUMEN, DAS HERZZEITVOLUMEN UND
DEN PERIPHEREN GEFÄSSWIDERSTAND

Ein Beitrag
zur Pathophysiologie der Kreislaufregulation

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,

den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

PAUL REUTHER

aus Neuwied/Rhein

MAINZ 1974

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
1.1 Die klassischen Kreislaufkonzepte und ihre begrenzte Gültigkeit	1
1.2 Experimente zum Nachweis des Einflusses zentralnervöser supramedullärer Strukturen auf die Kreislaufregulierung	2
1.3 Fragestellung der vorliegenden Arbeit	3
2. METHODIK	4
2.1 Allgemeine Aussagen	4
2.2 Tierspezies, Anzahl der Tiere	4
2.3 Narkose und angewandte Narkotika	4
2.4 Angewandtes Muskelrelaxans	5
2.5 Beatmung der Tiere	5
2.6 Kontrolle der Körpertemperatur	6
2.7 Versuchspräparate	6
2.8 Operative Eingriffe zur Herstellung der Versuchspräparate	7
2.8.1 Gehirnpräparationen einschließlich stereotaktischer Operationen	7
2.8.2 Operative Eingriffe zur Herstellung der Registriermöglichkeiten	8
2.9 Registrierte Meßgrößen und Registriertechnik	8
2.9.1 Arterieller Blutdruck	8
2.9.2 Zentraler Venendruck	8
2.9.3 Herzzeitvolumen	9
2.10 Bestimmung weiterer Kreislaufparameter	9
2.10.1 Herzfrequenz	9
2.10.2 Schlagvolumen	9
2.10.3 Peripherer Gefäßwiderstand	9

		Seite
2.11	Zeitpunkte der Messungen	10
2.12	Koordinaten der Hirnschnitte	10
2.13	Kontrolle der ausgeführten Hirnschnitte	10
2.14	Statistische Auswertung	12
2.15	Kritik der angewandten Methoden sowie der Funktionstüchtigkeit der Hirnpräparate	12
3.	HAUPTTEIL	13
3.1	Vorbemerkungen	13
3.2	Der Einfluß di-, mes- und rhombencephaler zentralnervöser Strukturen auf Kreislauf- parameter am ruhenden, nicht narkotisierten Tier	13
3.2.1	Arterieller Blutdruck	13
3.2.2	Wirkung des Hirnödems auf den arteriellen Mitteldruck	15
3.2.3	Herzfrequenz	15
3.2.4	Schlagvolumenindex	16
3.2.5	Herzzeitvolumenindex	17
3.2.6	Peripherer Widerstand	17
3.2.7	Zusammenfassung der Ergebnisse	17
3.3	Der Einfluß von Barbituraten auf die kreislauf- aktiven zentralnervösen Strukturen des Hirn- stammes am ruhenden Tier	19
3.3.1	Arterieller Blutdruck	19
3.3.2	Herzfrequenz	20
3.3.3	Schlagvolumenindex	21
3.3.4	Herzzeitvolumenindex	22
3.3.5	Peripherer Widerstand	23
3.3.6	Zusammenfassung der Ergebnisse	24
3.4	Der Einfluß di-, mes- und rhombencephaler zentralnervöser Strukturen auf die phasische Regulation einiger Kreislaufparameter	26
3.4.1	Arterieller Mitteldruck	28

	EINLEITUNG	Seite
3.4.2	Herzfrequenz	28
3.4.3	Schlagvolumenindex	29
3.4.4	Herzzeitvolumenindex	30
3.4.5	Peripherer Widerstand	30
4.	DISKUSSION UND SCHLUSSFOLGERUNG	31
5.	LITERATURVERZEICHNIS	41

1. EINLEITUNG

1.1 DIE KLASSISCHEN KREISLAUFKONZEPTE UND IHRE BEGRENZTE GÜLTIGKEIT

Die klassische Vorstellung der Kreislaufanpassung an den Bedarf der Gewebsdrainage stützt sich auf das Konzept von der Konstanzhaltung des arteriellen Systemblutdruckes durch die Reflexmechanismen der Barorezeptoren sowie auf die intracardial bedingte Regelung des Herzauswurfvolumens nach dem Frank-Straub-Starling'schen Gesetz (44, 58, 70, 77, 78). Diese nicht falschen, aber ergänzungsbedürftigen klassischen Lehrmeinungen gelten jeweils nur für bestimmte Situationen der Kreislaufregelung und es bedarf weiterer Untersuchungen, um sie in ein umfassendes Schema der Kreislaufanpassung an den Bedarf der Gewebsdrainage einordnen zu können, welches zusätzlich die Einflüsse supramedullärer, zentralnervöser Strukturen des Gehirnes berücksichtigt.

Tierexperimente, welche die Übertragung der am Herz-Lungen-Präparat gewonnenen Vorstellungen auf den intakten Organismus in Frage stellen, liegen schon lange vor. Beim Menschen ist die Anwendung der von Starling am isolierten Herzen gefundenen Gesetzmäßigkeiten nur in extremen Situationen der Kreislufeinstellung möglich, zum Beispiel bei tiefen Atembewegungen, bei plötzlichem Lagewechsel und bei schnellen intravenösen Infusionen - d.h. bei druck- oder volumenbelasteten Herzen - (4, 5, 12, 17, 18, 34, 52).

Es wird daher mit Recht einschränkend gesagt, daß ein Gleichsetzen tierexperimentell gewonnener Ergebnisse am offenen und geschlossenen Thorax (24) und die Übertragung der am Herz-Lungen-Präparat gewonnenen Erkenntnisse auf den intakten Organismus nicht statthaft ist (67, 68). Fehlen doch gerade beim Herz-Lungen-Präparat Einflußgrößen, welche die Beurteilung der kreislaufregulatorischen Vorgänge *in vivo* erschweren, für diese aber wichtig sind (1, 25, 67, 69, 70, 80). Schlußfolgerungen dürfen über die Bedingungen des Experimentes hinaus nicht gemacht werden, zumal beim intakten Organismus eine Anpassung an die Erfordernisse der Umweltsituation möglich ist und auch erfolgt (31, 70).

Die Beurteilung der neurogenen zentralnervösen Einflüsse auf die Kreislaufregelung wird durch die Tatsache erschwert, daß spezifische Wirkungen zwar registriert werden können, die spezifischen Mechanismen aber noch weitgehend unbekannt sind, so daß eine Deu-

tung der Befunde häufig unmöglich ist. Es steht außer Zweifel, daß kreislaufregulatorisch wirksame Areale im Rückenmark und in den verschiedenen Hirnabschnitten existieren (2, 3, 7, 19, 20, 21, 23, 33, 37, 42, 45, 53, 55, 59, 67, 81, 82, 83).

Die wechselseitige Einflußnahme dieser zentralnervösen Strukturen und der propriozeptiven Kreislaufreflexe ist jedoch noch ebenso ungeklärt, wie der Weg, über den das Kreislaufzentrum Informationen über den Bedarf der Gewebsdrainage in den Organen erhält.

1.2 EXPERIMENTE ZUM NACHWEIS DES EINFLUSSES ZENTRALNERVÖSER SUPRAMEDULLÄRER STRUKTUREN AUF DIE KREISLAUFREGELUNG

In den letzten Jahrzehnten sind eine Vielzahl von Untersuchungen über den Einfluß zentralnervöser supramedullärer Strukturen auf das Herz-Kreislauf-System vorgenommen worden. Es wurden einerseits die Methoden mechanischer und elektrischer Reizung angewandt (3, 7, 20, 21, 23, 33, 37, 42, 45, 53, 55, 59, 67, 81), andererseits der Einfluß operativer Ausschaltung zentralnervöser Strukturen auf die Kreislaufregelung untersucht (10, 29, 36, 48, 49, 50).

Durch mechanische oder elektrische Reizung ließen sich von zahlreichen Stellen im Zentralnervensystem vegetative Reaktionen, insbesondere Kreislaufeffekte auslösen. Die Vielzahl der beobachteten Kreislaufeffekte läßt den Eindruck entstehen, daß die Areale, von denen sich kardiovaskuläre Reaktionen erzielen lassen, diffus über das ganze Zentralnervensystem verteilt sind. Erst durch systematische Untersuchungen war es möglich, bestimmte Prädispositionsstellen, deren Reizung kardiovaskuläre Reaktionen bewirken, im Mes-, Di- und Rhombencephalon sowie im motorischen Cortex zu lokalisieren.

Der Aussagegehalt von Reizexperimenten ist jedoch eingeschränkt, da über die anatomische Begrenzung der durch den vorgenommenen Reiz alterierten zentralnervösen Strukturen keine exakte Angabe gemacht werden kann. Es läßt sich oft nicht entscheiden, inwieweit ortständige Strukturen oder durchlaufende Fasern gereizt werden (48). Somit ist über die den Reiz beantwortende Struktur keine definitive Aussage erlaubt.

Im Gegensatz dazu stehen die experimentellen Methoden, bei denen die Beobachtung der kreislaufregulatorischen Funktionen von Hirnstrukturen vor und nach ihrer operativen Ausschaltung möglich ist. Sie sind nach den bisherigen Ergebnissen für derartige Unter-

suchungen geeigneter, weil sie eine Lokalisation der für den beobachteten Effekt verantwortlichen zentralnervösen Areale erlauben.

1.3 FRAGESTELLUNG DER VORLIEGENDEN ARBEIT

In der vorliegenden Arbeit soll mit Hilfe der letztgenannten Methode, nämlich der operativen Ausschaltung zentralnervöser Strukturen, der Einfluß supramedullärer Strukturen des Hirnstammes auf die Kreislaufregulation untersucht werden. Die den experimentellen Untersuchungen zugrundeliegende Fragestellung lautet: Welchen Einfluß haben die zentralnervösen Strukturen des Hirnstammes auf den arteriellen Blutdruck, die Herzfrequenz, das Schlagvolumen, das Herzzeitvolumen und den peripheren Widerstand? Es soll dabei sowohl der Einfluß der Hirnstammstrukturen auf die genannten Kreislaufparameter in Ruhe, als auch ihre Einflußnahme auf die Regulation einer akuten Sollwertverstellung des Blutdruckes untersucht werden, um dadurch einen besseren Einblick in die Pathophysiologie der Kreislaufregulation zu erhalten.

2. METHODIK

2.1 ALLGEMEINE AUSSAGEN

Da zur Beantwortung der Fragestellung Versuchsmodelle notwendig sind, die größere operative Eingriffe am Gehirn und Gefäßsystem erforderlich machen, wurden die Untersuchungen an Tieren durchgeführt. Es wird Aufgabe späterer Bemühungen sein, die im Tierexperiment gewonnenen Ergebnisse an "ähnlichen Modellen" beim Menschen - sie finden sich z.B. bei Patienten mit neoplastischen Prozessen, Entzündungen oder Haemorrhagien im Gehirn - zu überprüfen, um eine Aussage über ihre Gültigkeit in der Physiologie und Pathophysiologie des Menschen machen zu können.

Die zur Klärung der kreislaufregulatorischen Fragestellung erforderliche Methodik, sowie die Meß- und Registriertechnik wurde weitgehend von NIEMCZYK (48) übernommen. Für spezielle Untersuchungen und Messungen wurde diese Methodik ergänzt bzw. abgeändert.

2.2 TIERSPEZIS, ANZAHL DER TIERE

Die experimentellen Untersuchungen wurden an 36 männlichen und weiblichen Katzen durchgeführt. Ihr Körpergewicht betrug zwischen 2 und 3 kg. Diese Tierspezis wurde deshalb verwandt, weil sie gegenüber anderen Tierarten die geringste Variation der Kopfform und der Gehirngröße, insbesondere in dieser Gewichtsklasse, aufweist. Diese Tatsache erschien besonders wichtig, weil zur Abklärung der Fragestellung neurophysiologische Untersuchungen notwendig waren.

2.3 NARKOSE UND ANGEWANDTE NARKOTIKA

Die Experimente wurden zunächst an narkotisierten Tieren durchgeführt; später, nachdem die ersten Befunde einen Einfluß der Narkotika erkennen ließen, wurden die weiteren Untersuchungen an nichtnarkotisierten Tieren vorgenommen. Der operative Eingriff zur Herstellung des Versuchspräparates wurde jedoch bei letzteren ebenfalls in Vollnarkose (Aether) ausgeführt. Während des weiteren Versuchsablaufes waren die Tiere narkosefrei. Die Registrierung der einzelnen Meßgrößen erfolgte 1 Stunde nach der Aethernarkose. Die Entscheidung am nichtnarkotisierten Tier zu arbeiten wurde aufgrund der jeweiligen experi-

mentellen Fragestellung getroffen. Die Aufrechterhaltung der Vollnarkose während des ganzen Versuchsablaufes war nicht erforderlich, weil sich die Tiere nach Ausschaltung bestimmter Hirnabschnitte verhaltensmäßig und aufgrund charakteristischer Symptome in einem tiefen Schlafzustand befanden (48).

Als Narkotika kamen folgende Pharmaka zur Anwendung:

a) Nembutal⁺

(Pentobarbital: Natriumsalz der 5-äthyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursäure): 40 mg/kg Körpergewicht intravenös.

b) Aether⁺⁺

(Diaethylaether pro narcosi): dosiert nach den jeweiligen operativen und für den Versuchsablauf notwendigen Erfordernissen.

2.4 ANGEWANDTES MUSKELRELAXANS

Entsprechend der Art des Versuchspräparates atmeten die Versuchstiere spontan oder wurden relaxiert und beatmet. Als Muskelrelaxans kam Flaxedil⁺⁺⁺ (1,2,3-Tri-(β -triaethylammonium-aethoxy)-benzol-trijodid) in wiederholten Dosierungen von 0,2 ml/kg Körpergewicht intravenös zur Anwendung.

2.5 BEATMUNG DER TIERE

Die Beatmung der Tiere erfolgte über eine in die Trachea einoperierte Metallkanüle (Außen $\varnothing$ 6 mm, Innen $\varnothing$ 3,5 mm) durch ein Beatmungspumpenaggregat (K-Nr. 74052; Starling)⁺⁺⁺⁺. Die Einstellung des Atemzeitvolumens wurde mittels gewichtsbezogener Sollwerte⁺⁺⁺⁺ vorgenommen. Diese Einstellung ist, wie frühere Vergleichsuntersuchungen ergaben, für die durchgeführten Experimente ausreichend. Bei den genannten Ver-

⁺ Deutsche Abbott GmbH, Ingelheim
⁺⁺ Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt am Main
⁺⁺⁺ C.H. Boehringer, Ingelheim
⁺⁺⁺⁺ Braun Apparatebau, Melsungen
⁺⁺⁺⁺⁺ Ventilation Graph: Harvard Apparatus Co., Inc.,
Dover/Mass.

gleichsuntersuchungen (48) erfolgte zusätzlich die Einstellung des Atemzeitvolumens mittels der "Effektivität" des Gasaustausches mit Hilfe der fortlaufend gemessenen end-expiratorischen Kohlensäure-Konzentrations-Werte. Dabei ergaben sich gegenüber der Einstellung mittels gewichtsbezogener Sollwerte keine Unterschiede. Bei ausgedehnten operativen Eingriffen wurden ferner in Einzelfällen aus arteriellem Blut der Versuchstiere nach dem Astrup-Verfahren der arterielle pH-Wert, der $p\text{CO}_2$, das Standardbikarbonat sowie die Pufferbasen bestimmt und danach die Atemeinstellung korrigiert.

2.6. KONTROLLE DER KÖRPERTEMPERATUR

Die Körpertemperatur wurde fortlaufend mittels der über die Arteria carotis communis in den Aortenbogen vorgeschobenen Thermistorsonde⁺ gemessen. Als Registriergerät diente ein Herzzeitvolumenmeßgerät⁺⁺. Die Richttemperatur wurde mit 37°C festgelegt. Bei Bedarf wurde ein Lichtbügel⁺⁺⁺ eingeschaltet.

2.7 VERSUCHSPRÄPARATE

Zur Abklärung der zu bearbeitenden Fragestellung wurden verschiedene Versuchspräparate benötigt. Um vergleichbare Meßergebnisse zu erhalten, wurden einige der bei NIEMCZYK beschriebenen Hirnpräparate verwandt. Im einzelnen kamen zur Anwendung:

- I Komplettes Hirnstammpräparat - Großhirn und Kleinhirn operativ entfernt - in narkosefreiem und narkotisiertem Zustand. Spontanatmung, bei experimentellen Erfordernissen Relaxierung und Beatmung (entspr. NIEMCZYK I).
- II Hirnstammpräparate mit Durchschneidung rostral der Olive cranial des IX. und X. Hirnnerven in nichtnarkotisiertem und narkotisiertem Zustand, mit Flaxedil relaxiert und beatmet. Vor der Hirnstammdurchtrennung operative Entfernung des Kleinhirns (entspr. NIEMCZYK V).
- III Tiere mit kompletter tiefer bulbärer Durchschneidung, "encéphale isolé", in narkosefreiem Zustand und in Barbituratnarkose, mit Flaxedil immobilisiert und beatmet (entspr. NIEMCZYK VII).

⁺ August Fischer, Göttingen
⁺⁺ August Fischer, Göttingen
⁺⁺⁺ Dräger & Heerhorst, Göttingen

2.8 OPERATIVE EINGRIFFE ZUR HERSTELLUNG DER VERSUCHSPRÄPARATE

Zur Herstellung der Präparate wurde im wesentlichen nach der bei NIEMCZYK (48) beschriebenen Methode vorgegangen.

2.8.1 Gehirnpräparation

Zunächst wurde eine Tracheotomie durchgeführt und eine Trachealkanüle mit Ansatzteil für das Schlauchsystem der Atempumpe eingebunden. Danach erfolgte ein Hautschnitt median über der Schädelkalotte. Die Präparation und das seitliche Abschieben der Kopfhaut erfolgte teils strumpf, teils scharf. Kopf- und Nackenmuskulatur wurde an ihrem Ansatz am Schädelknochen gelöst. Bei Bedarf Darstellung der Membrana atlantooccipitalis. Trepanation und Abtragung des Schädeldaches entweder in seiner Gesamtheit oder nur über den gewünschten Hirnarealen. Die Abtragung von Großhirn und Kleinhirn erfolgte nach Eröffnen der Hirnhäute durch Absaugen mittels eines Glasrohres (Außen $\varnothing$ 3,6 mm, Innen $\varnothing$ 1,8 mm), das über einen Vakuumschlauch an eine Wasserstrahlpumpe (NP 63)⁺ angeschlossen war. Bei der Abtragung des Großhirnes wurde aus Übersichtsgründen der Sinus sagittalis unterbunden und durchtrennt. Die bei der Katze nur schwach ausgebildete Arteria carotis interna wurde vor Abtragen der Hirnsubstanz ligiert. Frühere Versuche hatten gezeigt, daß die arterielle Blutversorgung des Gehirnes über die Arteriae vertebrales und über Kollateralen der Arteria carotis externa bei der Versuchsdauer von maximal 6 Stunden und darüber hinaus vollkommen gewährleistet ist (48). Die Hirnstammschnitte wurden unter Schonung der basalen Arterien mit einem Metallspatel⁺⁺ ausgeführt, der auf einer stereotaktisch justierten Führungsplatte bewegt wurde.

Als Gerät für die stereotaktische Führung des Metallspatels⁺⁺ bei den Hirnstammdurchschneidungen wurde das von BAUMGARTEN, KANZOW, KOEPCHEN und TIMM (6) für intra- und extrazelluläre Mikroableitungen entworfene und später von BAUST, BRAUN und NIEMCZYK für Hirndurchschneidungen weiterentwickelte Gerät benutzt⁺⁺⁺.

Die Blutstillung parenchymatöser Blutungen wurde durch Auflage in körperwarmer physio-

⁺ Gebrüder Haake, Berlin

⁺⁺ entwickelt im Physiologischen Institut der Universität Pisa,

Direktor: Prof. Dr. G. Moruzzi

⁺⁺⁺ hergestellt im Physiologischen Institut der Universität Heidelberg,

Direktor: Prof. Dr. H. Schaefer

logischer Kochsalzlösung getränkter Zellstoffstreifen bewirkt. Diploeblutungen wurden mit Modelliermasse, welche in die Blutungspforte gedrückt wurde, behoben.

2.8.2 Operative Eingriffe zur Herstellung der Registriermöglichkeiten

Am peripheren Gefäßsystem der Versuchstiere wurden weitere operative Eingriffe ausgeführt, um die exakte Registrierung der Meßgrößen durchführen zu können.

Ein Polyäthylenkatheter wurde zur arteriellen Blutdruckmessung in die Arteria femoralis eingeführt und in die Arteria iliaca communis bzw. Aorta abdominalis vorgeschoben. Zur Messung des zentralen Venendruckes und zur Injektion des zur Herzzeitvolumenbestimmung notwendigen Testvolumens wurde ein weiterer Katheter über die Vena femoralis bis vor den rechten Herzvorhof geschoben. Die Vena femoralis der anderen Extremität wurde katheterisiert, um intravenöse Pharmakaapplikationen vornehmen zu können. Zur Herzzeitvolumenbestimmung wurde ein Thermistor⁺ in die Arteria carotis communis eingeführt und bis in den Aortenbogen vorgeschoben.

2.9 REGISTRIERTE MESSGRÖSSEN UND REGISTRIERTECHNIK

2.9.1 .. arterieller Blutdruck

Die Messung des arteriellen Blutdruckes erfolgte intraarteriell über einen Polyäthylenkatheter (Länge 30 cm, Außen $\varnothing$ 1,5 - 2,0 mm, Innen $\varnothing$ 1,0 mm). Als Meßgeräte dienten Statham Elemente (P 23 Db)⁺⁺ mit gekoppeltem Trägerfrequenzverstärker (3000 Hz), welche an ein Transducerverstärkersystem (Pressure-Amplifier SGA-6)⁺⁺ angeschlossen wurden. Zur Registrierung wurde ein Kathodenstrahlscillograph (DR 8 Research Recorder)⁺⁺⁺ mit photographischer Aufzeichnungsmöglichkeit verwandt. Die technischen Einzelheiten der Registrierung sind bei NIEMCZYK (48) beschrieben.

2.9.2 .. zentraler Venendruck

Die Venendruckmessung wurde mit der gleichen Methode wie die arterielle Blutdruckmessung durchgeführt.

⁺ August Fischer KG, Göttingen
⁺⁺ Statham Lab. Inc., Hato Rey, Puerto Rico
⁺⁺⁺ Electronics for Medicine Inc., White Plains, N.Y.

2.9.3 .. Herzzeitvolumen

Die Bestimmung des Herzzeitvolumens erfolgte nach der Thermodilutionsmethode (43, 71, 76). Über einen Polyäthylenkatheter (Länge 40 cm, Außen Ø 2,0 mm, Innen Ø 1,0 mm) wurde ein Milliliter isotoner Kochsalzlösung, die mindestens 10°C kühler war als die Körpertemperatur des Versuchstieres, in die Vena cava caudalis vor den rechten Herzvorhof injiziert. Die dadurch bedingte Veränderung der Bluttemperatur wurde mittels eines Thermistors (SEL U3, US, 2,2 kOhm bei 25°C mit Anpaßglied)⁺ in der Aorta descendens erfaßt. Die Berechnung des Herzzeitvolumens und die direkte Anzeige des Wertes erfolgte durch das Herzzeitvolumenmeßgerät (Typ HZV/BN 6560)⁺. Vorher mußte die Temperaturdifferenz zwischen Testflüssigkeit und Körpertemperatur und die Menge des applizierten Testvolumens am Registriergerät eingestellt werden, da diese Werte dem Rechner vorgegeben werden mußten. Der gemessene Wert wurde wie bei anderen Autoren (z.B. 40) beschrieben, auf das Körpergewicht der Versuchstiere bezogen. Dadurch ist ein Vergleich der Herzzeitvolumenwerte trotz unterschiedlicher Körpergröße der Versuchstiere möglich.

2.10 BESTIMMUNG WEITERER KREISLAUFPARAMETER

2.10.1 .. Herzfrequenz

Die Herzfrequenz wurde mittels der aufgezeichneten Blutdruckexkursionen bestimmt.

2.10.2 .. Schlagvolumen

Das Schlagvolumen des Herzens wurde aus den Werten des Herzzeitvolumens und der Herzfrequenz errechnet. Für die statistische Auswertung ist das Schlagvolumen entsprechend dem Herzzeitvolumen auf das Gewicht der Versuchstiere bezogen worden.

2.10.3 .. peripherer Gefäßwiderstand

Die Berechnung des peripheren Gefäßwiderstandes erfolgte nach der Formel (14)

$$R = \frac{P_{\text{art.m.}} - P_{\text{ven.m.}}}{\text{HZV} \times 60} \times 1332 \text{ (dyn.sec.cm}^{-5}\text{)}$$

⁺ August Fischer KG, Göttingen, zur Verfügung gestellt von der Neurochirurgischen Klinik der Universität Mainz, Direktor: Prof. Dr. K. Schürmann

2.11 ZEITPUNKTE DER MESSUNGEN

Die Registrierung der Kreislaufparameter am ruhenden Tier erfolgte etwa eine Stunde nach Ende des operativen Eingriffes. Die Messungen, bei denen der phasische Ablauf eines durch Pharmaka bedingten Kreislaufregulationsvorganges beobachtet werden sollte, wurden an 8 Zeitpunkten innerhalb von 10 Minuten nach Pharmakagabe unternommen. Eine kontinuierliche Aufzeichnung des Herzzeitvolumens war nicht möglich, weil die angewandte Methode eine Bestimmung nur alle 30 Sekunden erlaubte. Im einzelnen erfolgten die Messungen 15, 45 und 75 Sekunden sowie 2, 3, 5, 7 und 10 Minuten nach Pharmakonapplikation. Für die Wahl der Zeitpunkte war die Tatsache maßgebend, daß in der Anfangsphase der Regulation viele Messungen vorgenommen werden sollten, da in ihr die entscheidenden Veränderungen der Parameter erwartet wurden. Für die Spätphase genügten Messungen in größeren Zeitabständen, da in dieser die Regulationsvorgänge weniger ausgeprägte Veränderungen zeigen.

2.12 KOORDINATEN DER HIRNSCHNITTE

Zur Erstellung der Versuchspräparate wurde der topographische Hirnatlas der Katze von REINOSO-SUAREZ (64) verwandt.

Die Hirnschnitte wurden im stereotaktischen Gerät bei justiertem Katzenkopf entweder mit senkrechter Spatelführung vorgenommen oder die Schnittebene bildete einen Winkel von 20° zur Senkrechten. Dabei traf der Spatel die knöcherne Schädelbasis bei den Koordinaten:

- | | | | |
|------|---------|---|--------------------------|
| I: | frontal | + | 16,0 (Winkel 0°) |
| II: | dorsal | - | 2,0 (Winkel 20°) |
| III: | dorsal | - | 16,0 |

(siehe Abb. 1)

2.13 KONTROLLE DER AUSGEFÜHRTEN HIRNSCHNITTE

Nach Abschluß des Experimentes wurde die anatomische Lage der vorgenommenen Schnittführungen und die Vollständigkeit der Durchschneidung makroskopisch kontrolliert. Um apparativ bedingte Ungenauigkeiten der Schnittlage zu vermeiden, erfolgte vor jedem Versuch eine Eichung des stereotaktischen Gerätes.

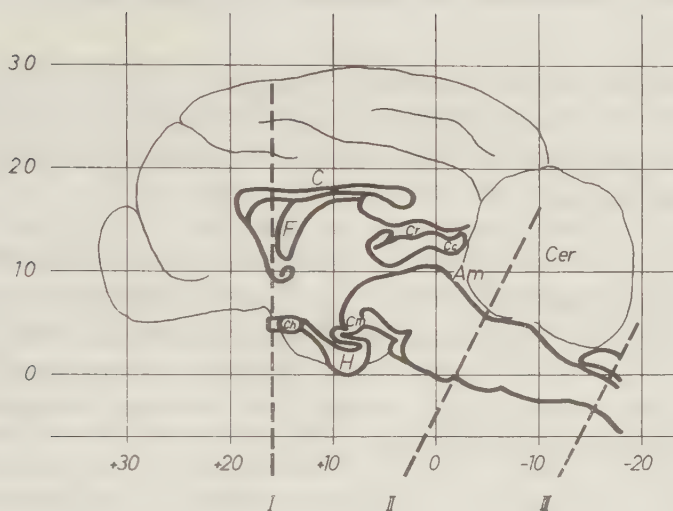


Abbildung 1: Stereotaktische Lage der Hirnstammschnitte.
Schematische Darstellung nach REINOSO-SUAREZ (64)

- I frontal + 16; Schnitfführung senkrecht
- II dorsal - 2; Schnitfführung 20° zur Senkrechten
- III dorsal - 16; Schnitfführung ca. 20° zur Senkrechten

Am = Aquaeductus cerebri; C = Corpus callosum; Cc = Commissura colliculi inf.; Cer = Cerebellum; Ch = Chiasma opticum; Cm = Commissura medialis; Cr = Corpus restiforme; F = Columna fornicis; H = Hypophysis.

2.14 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die statistische Auswertung der Versuchsergebnisse erfolgte unter Anwendung der Varianzanalyse (18a).

Die Versuchsreihe 3.2 entspricht dem Modell einer einfachen Varianzanalyse. Es wird geprüft, ob die Mittelwerte der Schnitte I, II und III unterschiedlich sind. Im Anschluß an die Varianzanalyse werden Konfidenzintervalle für die Differenzen der Mittelwerte nach SCHEFFÉ berechnet.

Bei der Versuchsreihe 3.3 (Einfluß der Barbiturate) werden bei je drei Tieren pro Schnittebene Werte vor und unter Narkose bestimmt. Es liegt somit das Modell der partiell-hierarchischen Varianzanalyse mit den Einflußfaktoren Schnittebene, Tiere pro Schnittebene und Narkose vor. Bei der Auswertung wird zusätzlich eine Aussage über ein unterschiedliches Verhalten der Tiere unter Narkose an den verschiedenen Schnittebenen erhalten (Wechselwirkung Schnitt/Narkose).

Die Versuche unter 3.4 wurden nur an Einzeltieren durchgeführt. Die Ergebnisse werden deskriptiv dargestellt. Eine statistische Auswertung wurde nicht vorgenommen.

2.15 KRITIK DER ANGEWANDTEN METHODEN SOWIE DER FUNKTIONSTÜCHTIGKEIT DER HIRNPRÄPARATE

Die angewandten Registriermethoden wurden in den letzten Jahren mehrfach erprobt (10, 48, 49, 50) und sie gelten als eingeführt. Bei der Herzzeitvolumenbestimmung ist die Thermodilutionsmethode verwandt worden, weil sie im Gegensatz zu anderen Bestimmungsarten der Größe der im Experiment benutzten Tierspezies gerecht wird. Ihr Nachteil liegt darin, daß eine kontinuierliche Messung des Herzzeitvolumens nicht möglich ist.

Das Problem der Funktionstüchtigkeit der Hirnpräparate bei ausgedehnten operativen Eingriffen im Bereich des Zentralnervensystems ist bereits in vorangegangenen Untersuchungen geklärt worden. Die Durchblutung der Hirnpräparate bei kompletter Unterbindung der Arteria carotis interna ist über die Arteriae vertebrales sowie über Kollateralen der Arteria carotis externa gesichert (48).

3. HAUPTTEIL

3.1 VORBEMERKUNGEN

Die klassischen Versuche zum Problem der zentralnervösen Kreislaufregulation wurden an narkotisierten Katzen durchgeführt. Bestimmte Narkosetechniken, insbesondere mit Barbituraten, schalten jedoch einen großen Teil der Einflüsse der *Formatio reticularis* des Hirnstammes auf das klassische rhombencephale Kreislaufzentrum aus. Es muß daher angenommen werden, daß durch den Ausfall dieser Einflüsse die Wechselwirkung zwischen hemmender und aktivierender Beeinflussung des rhombencephalen Kreislaufzentrums - einer Repräsentationsstelle der kreislaufregulatorisch wirksamen Strukturen - gestört ist und somit die Aussagekraft von Experimenten am narkotisierten Tier nur eingeschränkt bewertet werden kann.

Die in den folgenden Kapiteln beschriebenen Experimente wurden an nichtnarkotisierten Katzen durchgeführt, um ohne den Faktor "Narkose" den Einfluß zentralnervöser Strukturen des Hirnstammes auf den Kreislauf zu untersuchen. Zusätzlich wurde in einer zweiten Versuchsserie der Einfluß von Barbituraten auf die Strukturen des Hirnstammes im Hinblick auf die Kreislaufregulation geprüft.

3.2 DER EINFLUSS DI-, MES- UND RHOMBENCEPHALER ZENTRALNERVÖSER STRUKTUREN AUF KREISLAUFPARAMETER AM RUHENDEN, NICHTNARKOTISIERTEN TIER

In einer Versuchsserie wurde der Einfluß zentralnervöser Hirnstammstrukturen auf die Kreislaufeinstellung an der ruhenden, nichtnarkotisierten Katze untersucht. Das operative Vorgehen und die Meßtechnik wurde in Kapitel 2 beschrieben. Für jedes der drei Versuchsmodelle (Hirnstammschnitt I, II, III) wurden fünf Experimente vorgenommen. Der Einfluß einer isolierten Kleinhirnabtragung konnte aus methodischen Gründen derzeit noch nicht untersucht werden (siehe auch 48). Es ergaben sich folgende Befunde, deren statistische Bearbeitung nachstehend wiedergegeben wird.

3.2.1 Arterieller Mitteldruck

Für den arteriellen Mitteldruck ergeben sich bei den einzelnen Hirnstammpräparaten

folgende Mittelwerte ($\bar{x}$):

Schnitt I:	150,0	±	4,47	mm Hg	(n=5)
Schnitt II:	110,0	±	17,80	mm Hg	(n=5)
Schnitt III:	63,4	±	8,96	mm Hg	(n=5)

Es besteht ein signifikanter Unterschied des arteriellen Mitteldruckes bei den einzelnen Hirnstammschnitten (s. Tab. 1). Der Mittelwertvergleich zeigt einen signifikanten Unterschied des Mittelwertes bei Schnitt I und III sowie II und III. Der Unterschied der Mittelwerte zwischen I und II ist auffällig.

Tabelle 1 Arterieller Mitteldruck

a) einfache Varianzanalyse

	SAQ	f	MAQ	F-Wert	Signifikanz
zwischen den Schnitten	18785,20	2	9392,60	13,51	p < 0,01
Innerhalb der Schnitte	8343,20	12	695,27		
Summe	27128,40	14			

b) multiple Vergleiche nach Scheffé ($\alpha = 0,05$)

Mittelwertvergleiche	Differenz	Konfidenzintervall	Signifikanz
I - II	40,00	46,5152	auffällig
I - III	86,60	46,5152	p < 0,01
II - III	46,40	46,5152	p < 0,01

Interpretation: Die durch die operative Abtragung von Groß- und Kleinhirn erzielten arteriellen Mitteldruckwerte sind gegenüber den in der Literatur (28) angegebenen Werten der ruhenden, freibeweglichen Katze deutlich erhöht. Die Ausschaltung des Di-, Mes- und Metencephalon führt zu einer Blutdrucksenkung, welche durch eine tiefe bulbäre Durchschneidung in Form eines C1-Schnittes noch verstärkt wird. Die Ergebnisse der Untersuchung decken sich weitgehend mit den Befunden früherer Untersuchungen (48, 50).

3.2.2 Wirkung des Hirnödems auf den arteriellen Mitteldruck

Bei zwei Versuchstieren trat während der Operation ein generalisiertes Hirnödem auf. In dieser Situation wurden arterielle Mitteldruckwerte um 80 mm Hg gemessen. Dieses Phänomen wurde auch in anderen Versuchsserien wiederholt beobachtet. Aus dieser Tatsache läßt sich folgern, daß das Hirnödem eine funktionelle Ausschaltung der kreislaufregulatorisch wirksamen zentralnervösen Strukturen bewirkt. Weil das Ausmaß dieser Ausschaltung aber nicht zu beurteilen war, wurden diese Experimente aus der Versuchsreihe eliminiert.

3.2.3 Herzfrequenz

Nach Durchführung der einzelnen Hirnschnitte ergeben sich folgende Mittelwerte für die Herzfrequenz ($\bar{x}$):

Schnitt I: 244,80 $\pm$ 12,35 pro Minute (n=5)

Schnitt II: 207,20 $\pm$ 15,05 pro Minute (n=5)

Schnitt III: 147,60 $\pm$ 11,96 pro Minute (n=5)

Bei den einzelnen Hirnstammschnitten besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den jeweils zugehörigen Herzfrequenzwerten (s. Tab. 2). Der Mittelwertvergleich ergibt signifikante Unterschiede zwischen den Mittelwerten von Schnitt I und III sowie II und III. Der Unterschied zwischen Schnitt I und II ist auffällig aber nicht signifikant.

Tabelle 2 Herzfrequenz

a) einfache Varianzanalyse

	SAQ	f	MAQ	F-Wert	Signifikanz
zwischen den Schnitten	24022,93	2	12011,47	14,63	p < 0,01
innerhalb der Schnitte	9852,80	12	821,07		
Summe	33875,73	14			

b) multiple Vergleiche nach Scheffé ($\alpha = 0,05$)

Mittelwertvergleiche	Differenz	Konfidenzintervall	Signifikanz
I - II	37,60	50,55	auffällig
I - III	97,20	50,55	p < 0,01
II - III	59,60	50,55	p < 0,01

Interpretation: Nach operativer Entfernung von Groß- und Kleinhirn nimmt die Herzfrequenz gegenüber den Normwerten der freibeweglichen Katze zu. Die Abtragung des Di-, Mes- und Metencephalon verringert die Herzfrequenz; die Durchschneidung kaudal des klassischen Kreislaufzentrums mittels eines C1-Schnittes bewirkt eine noch ausgeprägtere Herzfrequenzsenkung.

3.2.4 Schlagvolumenindex

Bei den einzelnen Hirnstammschnitten finden sich folgende Mittelwerte des Schlagvolumenindex ($\bar{x}$):

Schnitt I:	$0,47 \pm 0,04$ ml/kg (n=5)
Schnitt II:	$0,68 \pm 0,12$ ml/kg (n=5)
Schnitt III:	$0,76 \pm 0,06$ ml/kg (n=5)

Die Tendenz einer Zunahme des Schlagvolumens in kontinuierlicher Abhängigkeit von den einzelnen Hirnstammschnitten ist auffällig, jedoch findet sich bei der vorliegenden Versuchszahl keine Signifikanz. Werden allerdings die Werte von Schnitt I und III varianzanalytisch verglichen, so ergibt sich ein auffälliger Unterschied (s. Tab. 3).

Tabelle 3 Schlagvolumenindex

Varianzanalyse

	f	MAQ	F-Wert	Signifikanz
zwischen den Schnitten (I und III)	1	0,17	5,66	p < 0,05
innerhalb der Schnitte (I und III)	8	0,03		

Interpretation: Nach operativer Ausschaltung von Groß- und Kleinhirn besteht ein relativ kleiner Schlagvolumenindex. Die Abtragung di-, mes- und metencephaler Strukturen scheint eine Erhöhung desselben zu bewirken und die tiefe bulbäre Durchschneidung des Hirnstammes verstärkt diese Tendenz im Sinne einer weiteren Zunahme des Schlagvolumens.

3.2.5 Herzzeitvolumenindex

Die für die einzelnen Hirnschnitte errechneten Herzzeitvolumenindexwerte ergeben folgende Mittelwerte ($\bar{x}$):

Schnitt I: $115,4 \pm 12,88 \text{ ml/kg (n=5)}$

Schnitt II: $139,6 \pm 18,44 \text{ ml/kg (n=5)}$

Schnitt III: $109,1 \pm 9,99 \text{ ml/kg (n=5)}$

Statistisch läßt sich bei der vorliegenden Versuchszahl weder eine gleichsinnige Tendenz zwischen den Schnitten, noch eine Signifikanz hinsichtlich der Abhängigkeit des Herzzeitvolumenindex von den durchgeführten Hirnschnitten nachweisen.

3.2.6 Peripherer Widerstand

Die errechneten Mittelwerte des peripheren Gefäßwiderstandes bei den einzelnen Hirnschnitten sind wie folgt ($\bar{x}$):

Schnitt I: $41100 \pm 470 \text{ dyn x sec x cm}^{-5} \text{ (n=5)}$

Schnitt II: $35600 \pm 1130 \text{ dyn x sec x cm}^{-5} \text{ (n=5)}$

Schnitt III: $17700 \pm 70 \text{ dyn x sec x cm}^{-5} \text{ (n=5)}$

Die abnehmende Tendenz des peripheren Widerstandes in Abhängigkeit von den ausgeschalteten Hirnstrukturen ist auffällig, obwohl sich eine Signifikanz bei der vorliegenden Versuchszahl nicht nachweisen läßt.

Interpretation: Die operative Ausschaltung der zentralnervösen Hirnstammstrukturen weist auf eine zunehmende Weitstellung des peripheren Gefäßsystems hin und führt somit zu einer kontinuierlichen Erniedrigung des peripheren Widerstandes. Besonders ausgeprägt scheint dieses Phänomen nach Ausschaltung des klassischen rhombencephalen Kreislaufzentrums zu sein, obwohl diese Aussage noch nicht gesichert werden kann ($p \sim 0,08$).

3.2.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

Nach operativer Abtragung von Groß- und Kleinhirn, d.h. nach Ausfall der Efferenzen dieser Hirnteile zum Hirnstamm kommt es bei der ruhenden, nichtnarkotisierten Katze zu einer Blutdrucksteigerung, einer Herzfrequenzsteigerung, einer Verminderung des Schlag-

volumens, ferner daraus resultierend zu einer Abnahme des Herzzeitvolumens und zu einer Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes. Diese Veränderungen der Parameter sind gegenüber den Werten einer intakten, freibeweglichen Katze gesichert.

Die weitere Abtragung der zentralnervösen Strukturen des Hirnstammes führt zu folgender Veränderung der Parameter: Blutdruck, Herzfrequenz und peripherer Widerstand sinken kontinuierlich ab, das Schlagvolumen zeigt eine kontinuierliche Zunahme und das Herzzeitvolumen als zusammengesetzte Größe nimmt erst zu und dann ab (s. Abb. 2).

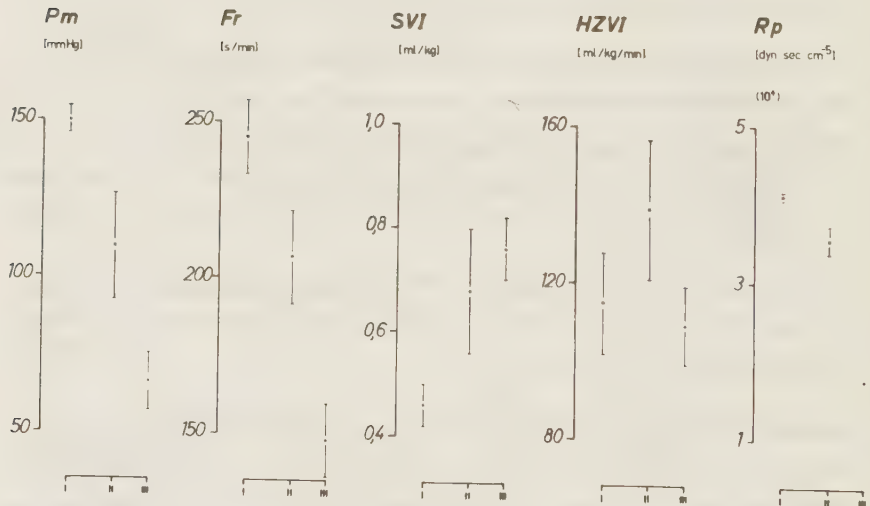


Abbildung 2: Der Einfluß einzelner Hirnstammstrukturen auf einige Kreislaufparameter der ruhenden, nichtnarkotisierten Katze

Abszisse: Schnittebenen I, II und III
 Ordinaten: P_m = Arterieller Mitteldruck
 Fr = Herzfrequenz
 SVI = Schlagvolumenindex
 $HZVI$ = Herzzeitvolumenindex
 R_p = Totaler peripherer Gefäßwiderstand

Mittelwert mit Standardabweichung; $n=5$.

3.3 DER EINFLUSS VON BARBITURATEN AUF DIE KREISLAUFAKTIVEN ZENTRALNERVÖSEN STRUKTUREN DES HIRNSTAMMES AM RUHENDEN TIER

In einer weiteren Versuchsserie wurde der Einfluß von Barbituraten auf verschiedene Kreislaufparameter am ruhenden Tier unter den gleichen experimentellen Bedingungen untersucht, wie sie in dem vorhergehenden Kapitel 3.2 beschrieben wurden. Die Messung der Parameter erfolgte zunächst am nichtnarkotisierten, ruhenden Tier (Ausgangswert). Nach anschließender intraperitonealer Applikation des Pharmakon (Nembutal⁺ 40 mg/kg Körpergewicht) wurden dieselben Parameter nach 20 Minuten erneut registriert. Dieser Zeitpunkt wurde deshalb gewählt, weil Vorversuche gezeigt hatten, daß der Wirkungseintritt, die Wirkungsdauer sowie die Wirkungsintensität der Barbiturate bei den einzelnen Tieren unterschiedlich ist, im Zeitraum zwischen 15 bis 45 Minuten postinjektionem jedoch mit einer weitgehend konstanten Narkosetiefe gerechnet werden kann.

Unter diesen Bedingungen konnten bei einer Zahl von drei Tieren pro Hirnstammschnitt folgende Ergebnisse erzielt werden:

3.3.1 Arterieller Mitteldruck

Die Mittelwerte des arteriellen Mitteldruckes ohne und mit Barbiturat (B) sind bei den einzelnen Hirnstammschnitten wie folgt ($\bar{x} \pm jK$):

	ohne B.	mit B.
Schnitt I:	146,66 mm Hg	80,00 mm Hg
Schnitt II:	120,60 mm Hg	92,00 mm Hg
Schnitt III:	67,66 mm Hg	84,00 mm Hg

Es findet sich ein signifikanter Einfluß des Barbiturates auf den arteriellen Mitteldruck (s. Tab. 4). Bei der vorliegenden Versuchszahl zeigt der Einfluß der Hirnschnitte auf den arteriellen Mitteldruck eine abnehmende Tendenz (vgl. Kap. 3.2.1). Nach Barbituratgabe kann diese Tendenz nicht beobachtet werden. Die Wirkung von Barbiturat auf den arteriellen Mitteldruck bei den einzelnen Hirnschnitten ist signifikant unterschiedlich; bei Schnitt I und II im Sinne einer Abnahme, bei Schnitt III im Sinne einer Zunahme.

⁺ Deutsche Abbott GmbH, Ingelheim

Tabelle 4 Arterieller Mitteldruck

Partiell-hierarchisches Modell der Varianzanalyse

Ursache der Varianz	SAQ	f	MAQ	F-Wert	Signifikanz
Schnitte	4770,99	2	2385,49	2,08	
Tiere (Schnitte)	6869,00	6	1144,83		
Narkose	3120,49	1	3120,49	16,76	p < 0,01
Schnitt/Narkose	5179,00	2	2589,50	13,90	p < 0,01
Rest	1117,00	6	186,16		
Summe	21056,48	17			

Interpretation: Die Barbituratnarkose führt am vollständigen Hirnstammpräparat zu einer funktionellen Ausschaltung zentralnervöser Strukturen und damit zu einer erheblichen Abnahme des arteriellen Mitteldruckes. Nach Ausschaltung des Di-, Mes- und Metencephalon findet sich eine gleichsinnige, wenn auch nicht so ausgeprägte Wirkung des Barbiturates. Dagegen ist die Wirkung des Pharmakon auf das vom Hirnstamm getrennte cardiovasculäre System anders. Hier kommt es zu einem Anstieg des arteriellen Mitteldruckes nach Barbituratapplikation.

3.3.2 Herzfrequenz

Die Mittelwerte der Herzfrequenz bei den einzelnen Hirnstammschnitten verändern sich unter Barbiturat (B) wie folgt ($\bar{x}$, jK):

	ohne B.	mit B.
Schnitt I:	228,0 /min	206,0 /min
Schnitt II:	195,3 /min	180,0 /min
Schnitt III:	130,0 /min	156,0 /min

Der Einfluß von Pentobarbital auf die Herzfrequenz bei den einzelnen Hirnstammschnitten kann bei der vorliegenden Versuchszahl nicht signifikant gesichert werden (s. Tab. 5). Es besteht jedoch die Tendenz einer Abnahme der Herzfrequenz nach Barbituratapplikation bei den Schnitten I und II und einer Zunahme bei Schnitt III. Es läßt sich jedoch wiederum eine signifikante Abhängigkeit der Herzfrequenz von den Hirnschnitten (vgl. Kap. 3.2.3) am nichtnarkotisierten Tier nachweisen.

Tabelle 5 Herzfrequenz

Partiell-hierarchisches Modell der Varianzanalyse

Ursache der Varianz	SAQ	f	MAQ	F-Wert	Signifikanz
Schnitte	16663,11	2	8331,55	9,90	p < 0,01
Tiere (Schnitte)	5049,33	6	841,55		
Narkose	64,22	1	64,22	0,27	
Schnitt/Narkose	2028,44	2	1014,22	4,34	
Rest	1401,33	6	233,55		
Summe	25206,17				

Interpretation: Nach Groß- und Kleinhirnabtragung bewirkt die Barbituratnarkose am ruhenden Tier eine geringfügige Abnahme der Herzfrequenz. Nach operativer Ausschaltung di- und mesencephaler Strukturen zeigt sich ebenfalls eine Verminderung der Herzfrequenz unter Barbiturateinfluß. Diese Tatsache läßt darauf schließen, daß das Barbiturat in der angewandten Dosis nur eine inkomplette Funktionsblockade an den zentralnervösen Strukturen des Hirnstammes bewirkt hat. Nach Isolierung des Herzens von den nervösen Einflüssen des Hirnstammes durch eine tiefe bulbäre Durchschneidung kommt es nach Barbituratapplikation zu einer Zunahme der Herzfrequenz.

3.3.3 Schlagvolumenindex

Die Mittelwerte des Schlagvolumenindex verändern sich unter Barbituratnarkose (B) wie folgt ($\bar{x}$.jK):

	ohne B.	mit B.
Schnitt I:	0,44 ml/kg	0,40 ml/kg
Schnitt II:	0,77 ml/kg	0,61 ml/kg
Schnitt III:	0,82 ml/kg	0,57 ml/kg

Der Einfluß der Barbituratnarkose auf den Schlagvolumenindex ist hochsignifikant, und zwar für jeden Hirnstammschnitt im Sinne einer Abnahme (s. Tab. 6). Außerdem besteht eindeutig eine zunehmende Tendenz des Schlagvolumens von Schnitt I nach III, eine statistische Signifikanz ist jedoch nicht nachweisbar (vgl. Kap. 3.2.4).

Tabelle 6 Schlagvolumenindex

Partiell-hierarchisches Modell der Varianzanalyse

Ursache der Varianz	SAQ	f	MAQ	F-Wert	Signifikanz
Hirnschnitte	0,3025	2	0,1512	2,56	
Tiere (Schnitte)	0,3542	6	0,0590		
Narkose	0,0997	1	0,0997	21,79	p < 0,01
Schnitte/Narkose	0,0365	2	0,0182	3,99	
Rest	0,0274	6	0,0045		
Summe	0,8207	17			

Interpretation: Das Ausmaß der Barbituratwirkung auf das Schlagvolumen ist um so ausgeprägter, je weniger Hirnstammstrukturen erhalten sind. So ist nach Groß- und Kleinhirnabtragung die Abnahme gering. Bei Ausschaltung di-, mes- und metencephaler Strukturen wird die Verminderung des Schlagvolumens ausgeprägter und nach tiefer bulbärer Durchschneidung wird diese am deutlichsten. Somit muß eine Wirkung des Pharmakon auf zentralnervöse Strukturen des Gehirns und auf das Myocard angenommen werden.

3.3.4 Herzzeitvolumenindex

Die Mittelwerte des Herzzeitvolumenindex errechnen sich bei den Tieren ohne und mit Barbituratnarkose (B) wie folgt ($\bar{x}$, jK):

	ohne B.	mit B.
Schnitt I:	99,67 ml/kg/min	77,00 ml/kg/min
Schnitt II:	152,67 ml/kg/min	112,33 ml/kg/min
Schnitt III:	105,00 ml/kg/min	91,67 ml/kg/min

Durch die mittels der Hirnstammschnitte abgetragenen zentralnervösen Strukturen kommt es zu einer Veränderung der Herzzeitvolumenindexwerte, ohne daß sich diese jedoch statistisch sichern läßt (vgl. Kap. 3.2). Eine Barbituratnarkose bewirkt eine hochsignifikante Abnahme der Werte, deren Ausmaß bei relativ kleinem Ausgangswert geringer ist als bei höherem (s. Tab. 7).

Tabelle 7 Herzzeitvolumenindex

Partiell-hierarchisches Modell der Varianzanalyse

Ursache der Varianz	SAQ	f	MAQ	F-Wert	Signifikanz
Hirnschnitte	6436,11	2	3218,05	3,36	
Tiere (Schnitte)	5733,66	6	655,61		
Narkose	2913,38	1	2913,38	81,30	p < 0,01
Schnitt/Narkose	564,11	2	282,05	7,87	p < 0,01
Rest	215,00	6	35,83		
Summe	15862,27	17			

Interpretation: Auch hier zeigt sich, daß nach Applikation von Barbiturat die Abtragung zentralnervöser Hirnstammstrukturen innerhalb des Kollektivs für jeden Hirnschnitt bei interindividueller Streuung die gleiche Verhaltenstendenz zeigt, nämlich eine Abnahme des Herzzeitvolumens. Zusätzlich ergibt sich, daß bei höherem Ausgangswert das Ausmaß der Abnahme nach der Pharmakongabe größer ist.

3.3.5 Peripherer Widerstand

Für den peripheren Gefäßwiderstand lassen sich bei den vorbeschriebenen Hirnschnitten folgende Mittelwerte vor und nach Barbituratapplikation (B) errechnen ($\bar{x} \cdot jK$):

	ohne B. (dyn x sec x cm ⁻⁵)	mit B. (dyn x sec x cm ⁻⁵)
Schnitt I:	46906,67	32636,67
Schnitt II:	30676,67	31946,67
Schnitt III:	18736,67	26356,67

Barbiturat hat je nach Ausmaß der vorhandenen Hirnstrukturen einen unterschiedlichen Einfluß auf den peripheren Widerstand, und zwar bei Schnitt I im Sinne einer Abnahme, bei Schnitt II ohne wesentliche Änderung und bei Schnitt III im Sinne einer Zunahme des peripheren Widerstandes. Insgesamt jedoch besteht weiterhin eine deutliche Tendenz der Abnahme des peripheren Widerstandes bei zunehmender operativer Abtragung von Hirnstammstrukturen (s. Tab. 8).

Tabelle 8 Peripherer Widerstand

Partiell-hierarchisches Modell der Varianzanalyse

Ursache der Varianz	SAQ	f	MAQ	F-Wert	Signifikanz
Hirnschnitte	890194899,8	2	445097449,2	2,73	
Tiere (Schnitte	976433900,2	6	162738983,3		
Narkose	14472199,9	1	14472199,9	1,32	
Schnitt/Narkose	380493100,1	2	190246550,0	17,35	p < 0,01
Rest	65776500,0	6	10962750,0		
Summe	2337270600,0	17			

Interpretation: Am vollständigen Hirnstammpräparat bewirkt Barbiturat eine erhebliche Abnahme des peripheren Widerstandes. Nach Abtragung des Di-, Mes- und Metencephalon verändert sich der periphere Widerstand durch Barbiturat nur unwesentlich. Nach tiefer bulbärer Durchschneidung steigt er nach Barbituratapplikation an.

3.3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Durch Barbiturate werden die jeweiligen zentralnervösen Strukturen des Hirnstammes in Abhängigkeit von der applizierten Dosis funktionell ausgeschaltet. Nicht genügende Narkosetiefe beruht im allgemeinen auf einer unterschiedlichen Empfindlichkeit der Versuchstiere gegenüber dem Pharmakon (48).

Diese Funktionsblockade verursacht eine Veränderung der Werte der Kreislaufparameter (s. Abb. 3):

So bewirkt eine intraperitoneale Barbituratapplikation nach Groß- und Kleinhirnabtragung eine Abnahme von Blutdruck, Herzfrequenz, Schlagvolumen, Herzzeitvolumen und peripherem Widerstand.

Nach operativer Ausschaltung des Di-, Mes- und Metencephalon führt Barbiturat ebenfalls zu einer Senkung des Blutdruckes, der Herzfrequenz, des Schlag- und Herzzeitvolumens und zu einer geringgradigen Zunahme des peripheren Widerstandes.

Bei einem C1-Präparat bewirkt Barbiturat nicht wie erwartet eine weitere Abnahme, sondern eine Zunahme des arteriellen Blutdruckes, der Herzfrequenz und des peripheren

Widerstandes sowie eine Abnahme des Schlag- und Herzzeitvolumens.

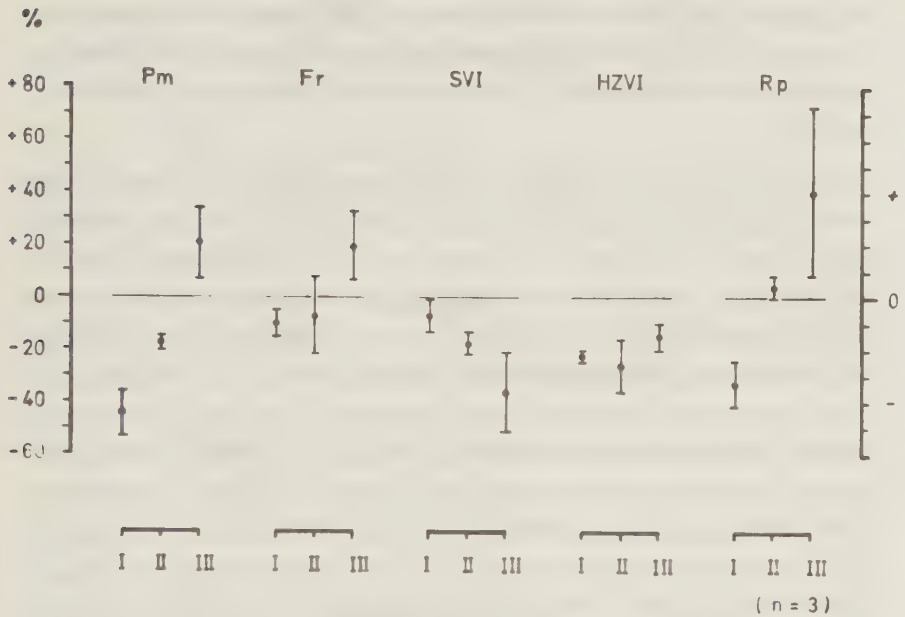


Abbildung 3: Veränderung der Kreislaufparameter durch Pentobarbital (Nembutal, 40 mg/kg Körpergewicht i.p.) dargestellt als mittlere prozentuale Abweichung vom Ausgangswert.

Pm = Arterieller Mitteldruck
 Fr = Herzfrequenz
 SVI = Schlagvolumenindex
 HZVI = Herzzeitvolumenindex
 Rp = Totaler peripherer Gefäßwiderstand

Mittelwert mit Standardabweichung; 0 = Ausgangswert

3.4 DER EINFLUSS DI-, MES- UND RHOMBENCEPHALER ZENTRALNERVÖSER STRUKTUREN AUF DIE PHASISCHE REGULATION EINIGER KREISLAUF-PARAMETER

Die Untersuchungen bestimmter Kreislaufparameter am ruhenden Tier nach operativer Ausschaltung zentralnervöser Hirnstammstrukturen wurden in einer weiteren Versuchsserie ergänzt durch die Beobachtung phasischer Regulationsvorgänge am nichtnarkotisierten Tier.

Das operative Vorgehen zur Herstellung der Versuchspräparate wurde in Kapitel 2.8 beschrieben. Nach Beendigung der operativen Eingriffe wurde den ruhenden, nichtnarkotisierten Versuchstieren 5 gamma/kg Körpergewicht Adrenalin (Suprenin)⁺ intravenös injiziert. Dieses bewirkte eine akute Veränderung der Kreislafsituation bzw. eine Verstellung der Werte der einzelnen Parameter, die unter Vermittlung der jeweils verfügbaren zentralnervösen, kreislaufregulatorisch wirksamen Strukturen in die Ausgangslage zurückreguliert wurde. An jeweils gleichen Zeitpunkten wurden während der Regulationsphase die Kreislaufparameter gemessen (vgl. Kap. 2.11). Mit den zur Verfügung stehenden technischen Möglichkeiten war eine kontinuierliche Messung der Parameter nicht möglich, so daß der Regulationsablauf nicht fortlaufend verfolgt werden konnte. Es wird Aufgabe späterer Untersuchungen sein, diese technische Unzulänglichkeit zu beheben, um eine kontinuierliche Betrachtung der Regulation einer akuten Sollwertverstellung zu ermöglichen.

Im folgenden Kapitel wird der bei mehreren Experimenten beobachtete Ablauf der Regulationsvorgänge in Abhängigkeit von den einzelnen Hirnstammschnitten I, II und III beispielhaft an dem Verhalten jeweils eines Tieres beschrieben.

Die im Rahmen der Untersuchung gefundenen Ergebnisse sind in Abbildung 4 graphisch dargestellt.

⁺ Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt

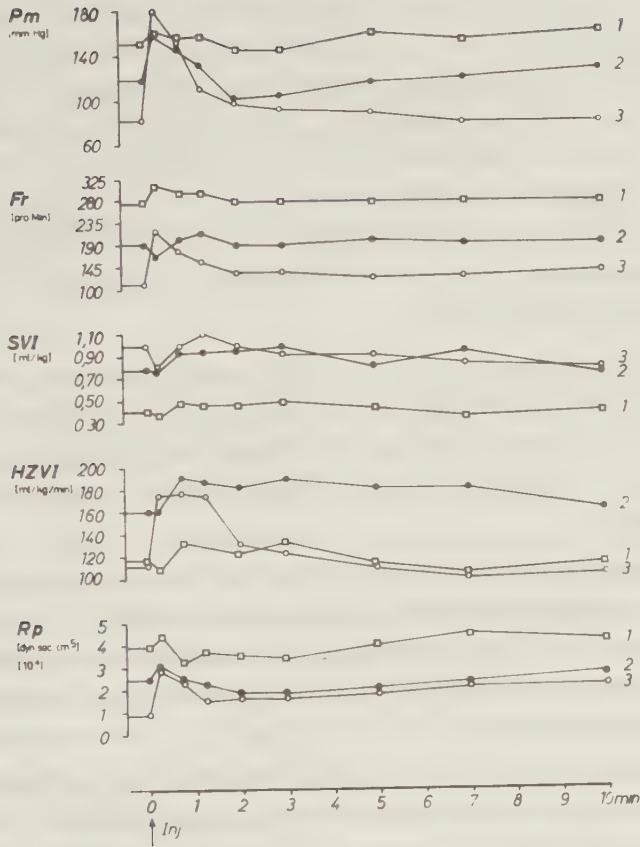


Abbildung 4: Schematische Darstellung des Verhaltens einiger Kreislaufparameter während eines Regulationsvorganges nach pharmakologisch bedingter Kreislaufverstellung bei den einzelnen Hirnstammschnitten.

—□— Hirnschnitt I; —●— Hirnschnitt II; —○— Hirnschnitt III

Abszisse: Zeitskala; Injektion von Adrenalin 5 gamma/kg KG

Ordinaten: Pm = Arterieller Mitteldruck; Fr = Herzfrequenz;
SVI = Schlagvolumenindex; HZVI = Herzzeitvolumenindex; Rp = Totaler peripherer Gefäßwiderstand

3.4.1 Arterieller Mitteldruck

Der arterielle Mitteldruck steigt in allen Fällen unmittelbar nach der Adrenalinjektion an. Eine paradoxe Reaktion auf Adrenalin wurde nicht beobachtet. Das Ausmaß des Blutdruckanstiegs ist bei den einzelnen Hirnstammschnitten unterschiedlich. Bei Schnitt I, Groß- und Kleinhirnabtragung, steigt der arterielle Mitteldruck von hohem Ausgangswert (vgl. Kap. 3.2.1) nur unwesentlich an. Nach Ausschaltung di- und mesencephaler Strukturen kommt es zu einem relativ größeren Anstieg des arteriellen Mitteldruckes nach Pharmakongabe von einem niedrigeren Ausgangsniveau, wobei unter dem relativen Anstieg das absolute Maß der Druckerhöhung, von der Ausgangslage gemessen, gemeint ist. Am ausgeprägtesten ist der relative Blutdruckanstieg nach Ausschaltung der Einflüsse sämtlicher Hirnstammstrukturen.

Die Dauer der Regulationsphase ist bei den einzelnen Hirnstammschnitten unterschiedlich. Wird als Maß der Schnelligkeit der Rückregulation das erste Erreichen der Ausgangslage oder aber die Einstellung eines gewissen steady-state der Blutdruckhöhe nach Adrenalinapplikation angenommen, so finden sich bei den einzelnen Hirnschnitten folgende Regulationszeiten:

Bei vollständigem Hirnstammpräparat (I) dauert die Phase der Regulation nur etwa 30 Sekunden; bei Hirnstammschnitt II, d.h. nach Ausschaltung des Di-, Mes- und Metencephalon findet sich eine Regulationsdauer von annähernd 90 Sekunden und nach tiefer bulbärer Durchschneidung bei C1 (III) stellt sich der arterielle Mitteldruck erst nach 150 Sekunden auf ein steady-state ein.

Nachdem auch frühere Untersuchungen (48, 89) ähnliche Ergebnisse erbracht haben, und in der vorliegenden Versuchsserie bei interindividueller Streuung in der Tendenz gleiche Befunde erhoben werden konnten, muß man annehmen, daß das absolute und relative Ausmaß der Blutdruckerhöhung und die Dauer der Gegenregulation auf eine erzwungene Sollwertverstellung durch die Verminderung zentralnervöser Strukturen des Hirnstammes beeinflusst wird.

3.4.2 Herzfrequenz

Nach Adrenalinapplikation kommt es bei jedem der einzelnen Hirnstammschnitte zu einer Veränderung der Herzfrequenz. Nach operativer Abtragung der corticalen und cerebellären Strukturen kommt es initial zu einem Anstieg der Herzfrequenz, der innerhalb kurzer

Zeit auf ein leicht erhöhtes Niveau rückreguliert wird. Nach Ausschaltung von Di-, Mes- und Metencephalon findet sich ein relativ niedrigerer Ausgangswert und es kommt nach Adrenalingabe zunächst zu einem Absinken der Herzfrequenz und im weiteren Verlauf der Regulation stellt sich die Herzfrequenz "pendelnd" wieder auf die Ausgangslage ein. Bei Schnitt III, d.h. bei tiefer bulbärer Durchschneidung, steigt die Herzfrequenz von sehr niedrigem Ausgangsniveau nach Pharmakoninjektion erheblich an und stellt sich erst nach ca. 200 Sekunden wieder auf ein bestimmtes Frequenzniveau ein.

Das unterschiedliche Verhalten der Herzfrequenz in der Phase der Gegenregulation bei den einzelnen Hirnstammschnitten beweist den erheblichen Einfluß der zentralnervösen Strukturen auf diese.

3.4.3 Schlagvolumenindex

Bei jedem der Hirnstammschnitte kommt es nach Adrenalingabe zu einer im Ausmaß unterschiedlichen Veränderung des Schlagvolumens. Die Veränderung im Sinne einer initialen Abnahme und einer darauffolgenden Zunahme über das Ausgangsniveau hinaus ist bei jedem der drei Hirnschnitte in der Tendenz ähnlich. Die Dauer der Regulation ist aber unter den verschiedenen Bedingungen unterschiedlich. Im einzelnen ergibt sich folgendes Bild: Bei Ausschaltung der zentralnervösen Einflüsse von Groß- und Kleinhirn findet sich bei niedrigem Ausgangswert eine geringfügige Abnahme und eine ebenso geringe Zunahme des Schlagvolumenindex nach Pharmakongabe. Während der Regulation finden sich Werte, die um die Ausgangslage schwanken. Nach Abtragung di-, mes- und metencephaler Strukturen ist der Ausgangswert größer als bei Schnitt I. Die Adrenalinapplikation bewirkt ebenfalls eine geringfügige Abnahme aber anschließend eine erhebliche Zunahme des Schlagvolumenindex. Die Zeitdauer der Regulation beträgt etwa 180 - 240 Sekunden. Nach tiefer bulbärer Durchschneidung mittels Schnitt III liegt ein relativ hoher Ruhewert vor, der ebenfalls nach Pharmakongabe abfällt, dann jedoch wieder ansteigt, um erneut kontinuierlich, teilweise sogar unter den Ausgangswert, abzufallen.

Somit kann angenommen werden, daß die zentralnervösen Strukturen des Hirnstammes einen erheblichen Einfluß auf das Schlagvolumen haben. Es sei jedoch darauf hingewiesen, daß die Veränderungen des Schlagvolumens durch mehrere Faktoren zustandekommen.

3.4.4 Herzzeitvolumenindex

Der Herzzeitvolumenindex nimmt bei vollständig erhaltenem Hirnstamm nach intravenöser Adrenalinapplikation nach initialem geringfügigen Abfall leicht zu, um sich im Verlauf der Gegenregulation auf das Ausgangsniveau einzustellen. Dabei wird der Ausgangswert bei dem sich einschwingenden Vorgang erstmals nach ca. 300 Sekunden erreicht. Der Ausfall des Di-, Mes- und Metencephalon bewirkt einen sofortigen und im Ausmaß erheblichen Anstieg des Herzzeitvolumenindex nach Adrenalingabe, der wesentlich langsamer zum Ausgangswert rückreguliert wird und diesen nach 10 Minuten noch nicht erreicht hat. Die vollständige Isolierung des kardiovaskulären Systems von den zentralnervösen Einflüssen des Hirnstammes durch einen Schnitt bei C1 bewirkt nach Pharmakonapplikation eine sehr starke Größenzunahme des Herzzeitvolumenindex. Diese ist jedoch nach ca. 300 Sekunden wieder auf den Ausgangswert einreguliert.

Die vorliegenden Ergebnisse lassen somit sowohl einen zentralen als auch einen peripheren Einfluß auf die jeweilige Einstellung des Herzzeitvolumens erkennen.

3.4.5 Peripherer Widerstand

Die intravenöse Applikation von Adrenalin führt bei einem nichtmarkotisierten vollständigen Hirnstammpräparat lediglich zu einem geringen Anstieg des bereits hohen peripheren Widerstandes und zu einer sofortigen ausgeprägten Gegenregulation, so daß nach ca. 30 Sekunden der Ausgangswert bereits erreicht oder unterschritten wird. Die operative Ausschaltung des Di-, Mes- und Metencephalon läßt in etwa das gleiche Ausmaß der Erhöhung des peripheren Widerstandes nach Adrenalingabe erkennen, jedoch ist die Zeit bis zum Erreichen des Ausgangswertes mit ca. 60 Sekunden vergleichsweise deutlich verlängert. Werden sämtliche Efferenzen vom Hirnstamm zum kardiovaskulären System mittels C1-Schnitt unterbrochen, so kommt die Pharmakonwirkung bei niedrigem Ausgangsniveau besonders ausgeprägt zum Tragen. Die Zeit bis zum Erreichen des Ausgangswertes ist hier erheblich verlängert.

Es zeigt sich somit, daß der periphere Gefäßwiderstand weitgehend von den efferenten Impulsen aus dem Zentralnervensystem abhängig ist.

4. DISKUSSION UND SCHLUSSFOLGERUNG

Der grundlegende Befund, daß die Anpassung des Kreislaufs an den jeweiligen Drainagebedarf der Organe mittels peripherer und zentraler Mechanismen gesteuert wird, kann als gesichert vorausgesetzt werden. Die peripheren, mehr lokal wirksamen, biochemischen und nervalen Vorgänge bei der Blutverteilung sind vielfach beschrieben worden (35, 60, 67, 80) und sollen nicht weiter diskutiert werden. Beobachtungen unter experimentellen und klinischen Bedingungen lassen eine komplizierte Koordination der Vorgänge bei der Kreislaufanpassung an den jeweils wechselnden Bedarf erkennen, so daß periphere Regelmechanismen allein keine befriedigende Erklärung geben. Aufgrund dieser Erkenntnis und der schon lange bekannten Existenz nervöser Verbindungen zwischen zentralnervösem und kardiovaskulärem System (47, 80), liegt es nahe, den Ort der Koordination der Regelvorgänge in zentralnervösen Strukturen zu suchen, obwohl spezifische Mechanismen, insbesondere der Rückkopplung, heute noch weitgehend unbekannt sind.

Die klassische Physiologie sieht seit OWSJANNIKOW und DITTMAR (23, 55) als morphologisches Substrat der Steuerung des kardiovaskulären Systems ein in der *Formatio reticularis* des Rhombencephalon gelegenes sogenanntes "Kreislaufzentrum" an, welches sich von der mittleren Pons bis zum Obex erstreckt. Dieses Areal soll für die Entstehung des Vasomotorentonus verantwortlich sein. Den klassischen Vorstellungen folgend besteht das Kreislaufzentrum aus Sympathicus- und Vaguszentrum. Es beeinflußt durch seine Efferenzen u.a. die Herzfrequenz, die Herzkontraktilität sowie den peripheren Gefäßwiderstand und darüber auch den Blutdruck im arteriellen System (2, 3, 12, 25, 45, 80). Die den Bedürfnissen entsprechende Modifikation in der Funktion des Vasomotorentonus soll vornehmlich über Afferenzen erfolgen, die von verschiedenen "Rezeptoren", aus der Peripherie kommend zum "Kreislaufzentrum" ziehen. Ein afferenter Einfluß höher gelegener corticaler und subcorticaler zentralnervöser Strukturen auf das rhombencephale Kreislaufzentrum wird zumindest nach den alten Vorstellungen als untergeordnet angesehen bzw. nicht in Betracht gezogen.

Diese Meinung der klassischen Physiologie muß aufgrund klinischer Beobachtungen und neuerer experimenteller Untersuchungen ergänzt bzw. geändert werden und ihre Gültigkeit dürfte nur noch für Versuche am narkotisierten Tier zutreffen.

Der Einfluß rostral vom klassischen rhombencephalen Kreislaufzentrum gelegener zentral-

nervöser Strukturen auf die Kreislaufregulation muß unter anderem aufgrund folgender klinischer Beobachtungen angenommen werden:

Es ist bekannt, daß psychische Alterationen wie sie zum Beispiel bei Angst oder Streßsituationen auftreten, einen erheblichen Einfluß auf das Kreislaufsystem haben (7).

Ferner zeigt sich bei Patienten mit cerebralen Schädigungen, deren Verlauf in das Syndrom des dissoziierten Hirntodes einmündet, ein auffälliger Zusammenhang zwischen der zeitlichen Entwicklung sowie der Lokalisation der cerebralen Schädigung und den Veränderungen der klinischen Symptomatik (48, 51, 72). So wird differenziert zwischen der plötzlich beginnenden Symptomatik mit Bewußtlosigkeit, Atemlähmung, Kreislaufversagen und spinaler Schocksymptomatik bei infratentoriellen Prozessen und dem protrahierten Beginn und Verlauf der Symptomatik bei von rostral nach kaudal fortschreitenden primär supratentoriellen Prozessen. Zu den Ursachen der Funktionsausfälle zentralnervöser Strukturen gehören unter anderem Hirntumoren, Massenblutungen etc., weiterhin das durch Hypoxämie oder Ischämie ausgelöste Hirnödem.

Auch das Kreislaufverhalten mit Blutdruckabfall, Herzfrequenzverminderung und der Weitstellung peripherer Gefäße bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Schlafmittelintoxikationen wird nach gezielten klinischen Verlaufsbeobachtungen als Folge der pharmakologisch bedingten Funktionsblockade supramedullärer zentralnervöser Strukturen angesehen. Es ist bekannt, daß das klassische Kreislaufzentrum im Rhombencephalon erst durch größere Pharmakomengen funktionell ausgeschaltet wird (48).

Auch experimentell wurde in neuerer Zeit der erhebliche Einfluß supramedullärer zentralnervöser Strukturen auf die Kreislaufregulation nachgewiesen (10, 11, 13, 48, 49, 50):

Im Tierexperiment und bei Hirnoperationen am Menschen (3, 7, 20, 21, 23, 33, 37, 42, 45, 53, 55, 59, 67, 81) wurde mittels Reiztechnik von zahlreichen corticalen und subcorticalen Strukturen eine Fülle von Kreislaufreaktionen, u.a. Anstieg bzw. Abfall von Blutdruck und Herzfrequenz sowie Verschiebungen in der Blutverteilung, ausgelöst. Mit diesen Versuchen konnte nachgewiesen werden, daß nervale Verbindungen von rostralen zentralnervösen Strukturen zum kardiovaskulären System, bestehen. Die Frage allerdings, ob unter physiologischen Bedingungen eine Spontanaktivität in diesen Strukturen existiert und ob, falls eine solche besteht, diese modifizierend auf den Tonus des rhombencephalen Kreislaufzentrums einwirkt oder, ob an dieser Stelle nur durchlaufende Faser gereizt werden, kann durch diese Experimente nicht sicher geklärt werden.

Durch Ableitung der Aktionspotentiale einzelner Neurone konnten verschiedene Autoren (11, 48) nachweisen, daß es im Bereich des Di-, Mes- und rostralen Metencephalon pressosensible Neurone gibt, deren neuronale Aktivität ausschließlich durch den Blutdruck gesteuert wird. Es wurde ferner nachgewiesen, daß es durch diese Aktivitätsänderung bei Blutdruckanstieg zu einer Erregung des aufsteigenden reticulären Systems kommt (13). Bei der vielfältigen Verknüpfung hemmender und aktivierender Neurone in der *Formatio reticularis* und der Kenntnis absteigender reticulärer Bahnen (66), kann daher vermutet werden, daß es in supramedullären zentralnervösen Strukturen Elemente gibt, die auf das klassische Kreislaufzentrum einwirken.

Mittels Ausschalttechniken konnte zunächst am narkotisierten Tier kein erheblicher Einfluß supramedullärer Strukturen des Hirnstammes auf die Kreislaufregulation festgestellt werden. Erst die Ausschaltung der Strukturen am narkosefreien Tier (10, 48, 49, 50) erbrachte den Beweis, daß solche Einflüsse vorliegen. NIEMCZYK et al. (50) zeigten, daß eine successive Abtragung di- und mesencephaler Strukturen bei der ruhenden, nichtnarkotisierten Katze einen kontinuierlichen Abfall des Blutdruckes bewirkt, und daß unter gleichen experimentellen Bedingungen eine Veränderung in der phasischen Blutdruckregulation auftritt. Die den Blutdruck betreffenden Ergebnisse der vorliegenden Arbeit decken sich weitgehend mit diesen Befunden.

Nachdem klinisch ein Einfluß supramedullärer zentralnervöser Strukturen auf die Kreislaufregulation vermutet wird und tierexperimentell in neuerer Zeit ein solcher Einfluß auf den Blutdruck nachgewiesen werden konnte, stellt sich nun die bisher nicht eindeutig geklärte Frage, welche Kreislaufparameter in Abhängigkeit von zentralnervösen Strukturen den Blutdruck und seine Veränderungen bedingen.

Im Schrifttum wird umfassend über die morphologischen Verknüpfungen im Bereich des Hirnstammes berichtet (3, 66). Es soll auf ihre Darstellung in diesem Rahmen weitgehend verzichtet werden. Vielmehr soll die vorliegende Arbeit eine grundsätzliche Aussage darüber machen, welche Parameter unter anderem den Blutdruck und seine Veränderungen in Abhängigkeit von zentralnervösen Strukturen des Gehirnes bedingen und wie das Ausmaß der Beteiligung der Parameter an diesen Blutdruckveränderungen ist. Ferner soll in einem kursorischen Überblick das Verhalten der Parameter während einer Regulationsphase interpretiert und beschrieben werden.

Die Frage, welchen Einfluß die supramedullären zentralnervösen Strukturen des Di-, Mes-

und Rhombencephalon unter Ruhebedingungen auf den Kreislauf der nichtnarkotisierten Katze haben, ist von grundlegender Bedeutung für die weiteren Ausführungen.

Die nach einer Ausschaltung des Großhirns beobachteten Veränderungen gegenüber den Kreislaufverhältnissen bei intaktem Zentralnervensystem im Sinne einer Herzfrequenzzunahme, einer Schlagvolumenverminderung und einer Erhöhung des peripheren arteriellen Gefäßwiderstandes sowie daraus resultierend einer Erhöhung des arteriellen Mitteldruckes beruhen auf einer Enthemmung der vorhandenen Hirnstammstrukturen. Die corticale Hemmung ist aus energetischen und hämodynamischen Gesichtspunkten als sinnvoll zu betrachten; dies unter anderem auf dem Boden der Erkenntnis, daß ein mit hoher Frequenz arbeitendes Herz, wegen der aus zeitlichen Gründen nur ungenügenden enddiastolischen Füllung ein geringes Schlagvolumen fördert, somit unter ökonomisch ungünstigen Bedingungen arbeitet (80). Es wird vorausgesetzt, daß durch die corticale Enthemmung eine gesteigerte Sympathicusaktivität die beobachteten Veränderungen der Herzfrequenz, der Inotropie und des peripheren Gefäßtonus bewirkt. Allerdings kann nicht gesagt werden, ob corticale Strukturen beim intakten Tier indirekt über eine Modifikation der im klassischen Kreislaufzentrum nachgewiesenen (2, 12, 39, 80) neuronalen Aktivität oder direkt mittels durchlaufender Fasern auf präganglionäre sympathische Strukturen im Rückenmark einwirken. Diese Frage wird auch solange nicht beantwortet werden können, als es nicht gelungen ist, mittels Mikroelektroden die Aktivität einzelner sympathischer Neurone - sofern diese überhaupt existieren - direkt abzuleiten (39).

Ob die oben postulierte Sympathicusaktivität in den supramedullären zentralnervösen Strukturen spontan entsteht, d.h. also, ob autonome vasomotorisch wirksame Neurone in den genannten Bezirken vorhanden sind, kann derzeit nicht definitiv entschieden werden. Durch das Verhalten der Kreislaufparameter bei Ausschaltung di-, mes- und metencephaler Strukturen kann jedoch das Vorliegen solcher autonomer Neurone vermutet werden.

Die Kontinuität der Veränderung des Blutdruckes unter successiver Abtragung supramedullärer zentralnervöser Strukturen, wie sie beobachtet wurde (48, 50) und auch in der vorliegenden Arbeit bestätigt wird, spricht dafür, daß bei der Abtragung zunehmend autonome vegetative Neurone ausfallen. Sieht man das Verhalten der Kreislaufparameter als "Indikator" für die Wirksamkeit cardiovascularer Strukturen an, so muß unter diesen experimentellen Bedingungen eine ständige Abnahme des Vasomotorentonus angenommen werden.

NIEMCZYK (48, 50) beobachtete unter anderem, daß ein successive Ausschaltung di-, mes- und metencephaler Strukturen zu einem mäßig starken, aber kontinuierlichen Abfall des arteriellen Blutdruckes führt. Die vorliegende Untersuchung bestätigt diese Beobachtung und ergänzt sie insofern, als sie unter diesen Bedingungen eine Abnahme der Herzfrequenz, eine Erhöhung des Schlagvolumens und durch die Konstellation beider Parameter eine ausgeprägte Erhöhung des Herzzeitvolumens zeigt. Zusätzlich kommt es zu einer Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes. Die erhebliche Vergrößerung des Schlagvolumens ist bedingt durch eine bessere enddiastolische Füllung des Herzens, welche durch die gleichzeitige Senkung der Herzfrequenz ermöglicht wird. Die Tatsache, daß der arterielle Blutdruck trotz dieser besseren haemodynamischen Bedingungen am Herzen und trotz ausgeprägter Erhöhung des Herzzeitvolumens absinkt, läßt sich durch die gleichzeitige Weiterstellung der peripheren Gefäße erklären. Würde die Kontraktilität des Myocards nach Ausschaltung zentralnervöser Hirnstammstrukturen sich nicht verändern, so wäre eine noch ausgeprägtere Zunahme des Herzzeitvolumens zu erwarten. Dadurch könnte die Senkung des arteriellen Mitteldruckes teilweise ausgeglichen werden. Da es aber unter den vorliegenden Bedingungen durch Verminderung der sympathischen Aktivität zu einer negativen Beeinflussung der Inotropie kommt (79), vergrößert sich das endsystolische Volumen und steht somit zur Kompensation des Blutdruckabfalls nicht zur Verfügung. Als weiterer Faktor muß die Änderung des venösen Rückstromes in Betracht gezogen werden.

Die nach Wegfall des klassischen Kreislaufzentrums mittels eines C1-Schnittes beobachteten Veränderungen der einzelnen Kreislaufparameter lassen sich durch einen vollständigen Ausfall neuronaler Einflüsse auf das cardiovaskuläre System von seiten corticaler und subcorticaler Strukturen interpretieren. Wie schon vorangegangene Untersuchungen zeigten (48, 50), fällt unter diesen Bedingungen der arterielle Blutdruck auf sehr niedrige Werte ab. Bei diesem *encéphale-isolé*-Präparat nimmt das Schlagvolumen wegen der nochmaligen Frequenzerniedrigung und der dadurch bedingten großen diastolischen Füllung weiterhin geringfügig zu. Das vom Herzen in der Zeiteinheit geförderte Volumen ist aber gering, weil der positiv inotrop und chronotrop wirksame sympathische Einfluß unter diesen Bedingungen weitgehend entfällt. Das periphere Gefäßsystem ist zusätzlich wegen fehlender tonisierender sympathischer Impulse erheblich erweitert. Die Tatsache, daß trotz fehlender efferenter Innervation von seiten cerebraler Kreislaufzentren unter Ruhebedingungen, wie sie im Experiment herrschen, der Blutdruck noch aufrechterhalten wer-

den kann, spricht für das Vorhandensein sympathischer Aktivität im Rückenmark. Diese spinale sympathische Aktivität innerviert tatsächlich das kardiovaskuläre System (83). Ob die spinalen sympathischen Strukturen unter physiologischen Bedingungen immer tätig sind oder ob sie als "Reservemechanismen" bei Bedarf einspringen und sonst von höher gelegenen Strukturen gehemmt werden, kann nicht eindeutig gesagt werden. Letzteres wird jedoch angenommen.

Klinische Beobachtungen bei Patienten mit einem *encéphale-isolé*, wie er bei schweren cerebralen Schädigungen beobachtet wird, deuten auf das Vorliegen sympathischer Neurone im Rückenmark hin, die nach Ausfall cerebraler Strukturen und nach Rückgang des spinalen Schockzustandes mit einer gewissen Latenz ihre Tätigkeit aufnehmen und zu einer spontanen Verbesserung der Kreislautsituation führen (48, 51, 72).

Die eigenen Befunde zeigen, daß die Ausschaltung des klassischen Kreislaufzentrums eine ausgeprägte Veränderung der einzelnen Kreislaufparameter verursacht. Es wird vermutet, daß dieses Phänomen dadurch zustandekommt, daß im Bereich des rhombencephalen klassischen Kreislaufzentrums eine besondere Anhäufung vasomotorisch wirksamer Neurone vorliegt. Eine andere Lösungsmöglichkeit für diese Frage bietet die Vorstellung, daß in den Arealen des kaudalen Hirnstammes hinsichtlich der Funktion qualitativ unterschiedliche sympathische Neurone lokalisiert sind.

Der Einfluß von Barbituraten auf die tonische Kreislaufregulation wie er unter klinischen (4, 8, 51, 72, 75) und experimentellen (46, 50, 56, 61, 62) Bedingungen beobachtet wurde und auch in den vorliegenden Experimenten aufgezeigt wird, ist bei narkoseüblichen Dosen des Pharmakon als vornehmlich zentralnervös bedingt anzusehen. Erst nach operativer Ausschaltung zentralnervöser Strukturen des Hirnstammes wird der periphere Angriff des Barbiturates nachweisbar. Eine Applikation des Pharmakon in toxischer Dosierung läßt unter anderem ebenso den peripheren Angriff erkennen. Der zentralnervöse Angriff des Pharmakon kann einmal mit einem Eingriff in den Metabolismus der Nervenzelle und zum anderen mit einer Hemmung der Überträgerfunktion an den Synapsen erklärt werden. HARREFELD (32) macht eine Depolarisation nervöser Elemente durch Änderung der Membranpermeabilität für die unter Barbiturat beobachtete Hemmung neuronaler Aktivität verantwortlich. Die Befunde der vorliegenden Untersuchung können diese Vermutung nicht klären, jedoch lassen die beobachteten Barbiturateffekte diese zu, wenn man annimmt, daß auch hier die Veränderung der Kreislaufparameter durch eine Abnahme des

Vasomotorentonus auf Grund der veränderten Membranerregbarkeit der Neurone bedingt sind.

Der Befund, daß das applizierte Barbiturat nach operativer Ausschaltung corticaler Strukturen bei zunächst erhöhtem Ausgangswert eine Herzfrequenzsenkung, eine Verminderung des Schlagvolumens sowie eine Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes und daraus resultierend eine Blutdrucksenkung bewirkt, spricht für den pharmakologisch bedingten Ausfall tonisierender sympathischer Strukturen, da nach weiterer operativer Ausschaltung des Hirnstammes keine weitere Änderung der Parameter eintritt (48). Somit ist der pharmakologisch verursachte Effekt vergleichbar dem, der nach operativer Ausschaltung supramedullärer zentralnervöser Strukturen am narkosefreien Tier beobachtet wird. Der eventuell nachweisbare Unterschied zwischen pharmakologischer und operativer Ausschaltung zentralnervöser Strukturen muß als quantitativer Dosiseffekt angesehen werden.

Die Beobachtung, daß am Versuchsmodell mit isoliertem klassischem Kreislaufzentrum mittels gleicher Pharmakonmenge ein im Ausmaß nur geringerer negativer Effekt des Barbiturates auf die tonische Kreislaufeinstellung gefunden wird, deckt sich mit Mitteilungen anderer Autoren (48, 61), die den Nachweis einer weitgehenden Unempfindlichkeit des rhombencephalen Kreislaufzentrums gegenüber Barbituraten in narkoseüblicher Dosierung führten. In Vorversuchen zu dieser Arbeit (65) führten erst toxische Dosen zu einem Ausfall des klassischen Kreislaufzentrums und damit zu einer Kreislafsituation, wie sie annähernd unter operativ erzeugten encéphale-isolé-Bedingungen gefunden wird. Die Frage, aufgrund welcher Mechanismen die unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber Barbiturat in den einzelnen Hirnstammarealen zustandekommt, muß weiterhin offen bleiben. Denkbar wäre zum Beispiel eine Differenz hinsichtlich der Zahl barbituratempfindlicher Strukturen im Bereich einzelner Hirnabschnitte. Im klassischen Kreislaufzentrum müßten demnach mehr Neurone oder Synapsen - sofern dies die Substrate des Barbituratangriffs sind - vorhanden sein als in den supramedullären zentralnervösen Strukturen. Wahrscheinlicher aber ist die Annahme, daß im rhombencephalen Kreislaufzentrum gegen Barbiturateinwirkung unempfindlichere, also qualitativ unterschiedliche Neurone lokalisiert sind.

Als sicher kann jedoch angenommen werden, daß die jeweils applizierte Barbituratdosis für das Ausmaß der Pharmakoneffekte entscheidend ist. Klinische Untersuchungen bei Patienten mit Barbituratintoxikationen bestätigen diese Beziehung zwischen Barbituratdosis und Wirkungsausmaß. So kann unter diesen Bedingungen in Abhängigkeit vom Grad der

Intoxikation, das heißt, in Abhängigkeit von der aufgenommenen Pharmakonmenge, ein unterschiedliches Verhalten der Kreislaufeinstellung beobachtet werden (48, 72). Umgekehrt kann durch Beurteilung der Kreislaufregulation direkt auf das Ausmaß der funktionellen Ausschaltung zentralnervöser kreislaufaktiver Strukturen geschlossen werden (48).

Die sich häufig widersprechenden Ergebnisse hinsichtlich der Barbituratwirkung auf die einzelnen Kreislaufparameter (46, 54, 56, 61, 62) lassen sich aufgrund des oben Gesagten vornehmlich auf unterschiedliche Dosierungen des Pharmakon oder auf unterschiedliches Verhalten der einzelnen Tierspezies zurückführen.

Der unter den Bedingungen des operativ hergestellten encéphale-isolé-Präparates beobachtete Barbiturateffekt ist bedingt durch den peripheren Angriff des Pharmakon. Die beobachtete Blutdrucksteigerung kann nicht durch zentralnervöse Regulationsmechanismen erklärt werden, weil unter diesen Bedingungen eine vermehrte Vasomotorenaktivität bisher nicht beobachtet wurde. Die Herzfrequenzsteigerung und die Erhöhung des peripheren Widerstandes nach Pharmakonapplikation könnte verursacht sein durch eine durch Pentobarbital bedingte Sensibilisierung gegenüber humoral ausgeschütteten adrenergen Substanzen, wie sie von PRICE (63) angenommen wird. Die gleichzeitige Verminderung des Schlagvolumens sowie des Herzzeitvolumens trotz Frequenzanstieg ist durch den negativ inotropen Pharmakoneffekt auf das Myocard bedingt (62, 74). Die Wirkung des Pharmakon auf das kardiovaskuläre System ist stets vorhanden, sie wird allerdings solange von efferenten zentralnervösen Einflüssen überlagert als solche vom Gehirn in genügender Intensität ausgehen.

Aufgrund des bis jetzt über die tonische Kreislaufregulation und ihre Beeinflussung durch zentralnervöse Strukturen gesagten kann folgendes gelten: Es ist vornehmlich die neuro-nale sympathische Aktivität, die die einzelnen Kreislaufparameter unter Ruhebedingungen bestimmt. Der spontane, konstante und "puls"-rhythmisch gehemmte Vasomotorentonus entsteht in der *Formatio reticularis*. Die synapsenreiche Struktur des retikulären Systems ist dabei die anatomische Grundlage für die funktionelle Interreaktion verschiedener Neurone und ermöglicht die Verarbeitung vielseitiger zentraler und peripherer Afferenzen. Dem klassischen Kreislaufzentrum muß eine dominierende Regulationsfunktion zugesprochen werden, obwohl der Einfluß supramedullärer Strukturen des Gehirns auf den Vasomotorentonus erheblich ist. Es dürfte als gesichert gelten, daß supramedullär gelegene zentralnervöse Strukturen am Zustandekommen des Vasomotorentonus beteiligt sind.

Vorliegende Arbeit gibt ferner einen Überblick über die phasischen Regulationsabläufe am narkosefreien Tier. Es wird dabei die jeweilige Konstellation der einzelnen Kreislaufparameter aufgrund einer pharmakologisch erzwungenen Blutdruckverstellung aufgezeigt. Man erkennt, daß die einzelnen Kreislaufparameter aufgrund einer pharmakologisch erzwungenen Blutdruckverstellung aufgezeigt. Man erkennt, daß die einzelnen Parameter gegen- und miteinander in die Ausgangslage ein- bzw. rückreguliert werden. Die Befunde verdeutlichen den Einfluß zentralnervöser Strukturen auf die phasische Regulation, wobei die einzelnen Parameter in unterschiedlichem Ausmaß von der zentralnervösen Steuerung abhängig sind. Die phasische Regulation wird um so schlechter, je weniger supramedullär gelegene zentralnervöse, kreislaufregulatorisch wirksame Strukturen vorhanden sind. Der diesem Befund zugrundeliegende Mechanismus kann wie folgt zusammengefaßt werden:

Die erzwungene Verstellung der Kreislaufparameter wird bewirkt durch den Angriff von Adrenalin an den Gefäß- und Myocardrezeptoren, wie sie von AHLQUIST angenommen werden (1). Die afferente Meldung der dadurch bedingten Blutdruckverstellung im Systemkreislauf erfolgt zum Hirnstamm über die bekannten Kreislaufrezeptoren am Carotissinus und Aortabogen (45, 47, 80). Die Aktivierung der Barorezeptoren bewirkt eine der jeweiligen Kreislaufverstellung entgegengesetzte Veränderung des Vasomotorentonus. Da unter den vorliegenden experimentellen Bedingungen die für die Entstehung des Vasomotorentonus verantwortlichen zentralnervösen Strukturen zunehmend ausfallen, verschlechtert sich die Möglichkeit einer Gegenregulation auf eine erzwungene Blutdruckverstellung. Ein direkter Einfluß des im Blut zirkulierenden Pharmakon auf zentralnervöse Strukturen, wie er von einigen Autoren angenommen wird und somit ein direkter Einfluß auf die Kreislaufregulation kann, wie BAUST und NIEMCZYK gezeigt haben, ausgeschlossen werden (8, 9). Die Blutliquorschranke wird in der zur Verfügung stehenden Zeit vom Pharmakon nicht passiert.

Die am encéphale-isolé-Präparat beobachteten Veränderungen der Kreislaufparameter sind ausschließlich durch den peripheren Angriff des Pharmakon bedingt. Eine Gegenregulation von spinalen vasomotorisch wirksamen Strukturen, deren Existenz oben postuliert wurden, ist jedoch möglich, wird aber, wenn überhaupt, nur in geringem Ausmaß wirksam. Das Pharmakon wirkt reflektorisch unkontrolliert an den Rezeptoren und zwar solange bis es metabolisiert wird.

Die Bedeutung der phasischen Kreislaufregulation durch zentralnervöse Mechanismen wird

in erster Linie in einer Schutzfunktion vor akuten Kreislaufverstellungen angesehen (48). Die Befunde der vorliegenden Arbeit zeigen, daß sich diese Funktion nach Ausfall zentralnervöser Strukturen des Hirnstammes kontinuierlich verschlechtert. Sofern eine Übertragung der tierexperimentell gewonnenen Ergebnisse auf den Menschen möglich ist, läßt sich aus diesen Ergebnissen folgern, daß Patienten mit morphologischen oder pharmakologisch-funktionellen Ausfällen im Bereich des Hirnstammes besonders gefährdet sind. Klinische Mitteilungen bestätigen diese Annahme (48, 51, 72). Sie weisen unter anderem auf eine besondere Neigung solcher Patienten zum Kreislaufversagen hin. Umgekehrt kann aufgrund der Güte der phasischen Kreislaufregulation auf die Funktion zentralnervöser Strukturen geschlossen werden.

Es bedarf keiner Diskussion, daß die auf der Grundlage der vorliegenden Untersuchungen sowie der in der Literatur veröffentlichten experimentellen Ergebnisse gewonnenen Vorstellung einer weiteren Differenzierung bedürfen. Ebenso muß die Übertragbarkeit der tierexperimentellen Befunde auf die Pathophysiologie des Menschen weiterhin untersucht werden, um diese in ein Gesamtkonzept der Kreislaufregulation einordnen zu können.

5. LITERATURVERZEICHNIS

1. AHLQUIST, R.P. Effects of the autonomic drugs on the circulatory system.
In: Handbook of Physiology. Section 2, Circulation, hrsg. v. VISSCHER, M.B., A.B. HASTINGS, J.R. PAPPENHEIMER, H. RAHN. Vol. 3
Williams and Wilkins, Baltimore 1965
2. ALEXANDER, R.S. Tonic and reflex functions of medullary sympathetic cardiovascular centers.
J. Neurophysiol. 9, 205 (1946)
3. BARD, P. Anatomical organization of the central nervous system in relation to control of heart and blood-vessels.
Physiol. Rev. 40, Suppl. 4, 3 (1960)
4. BAUEREISEN, E.,
H. BÖHME, H. KRUG,
U. PEIPER, L. SCHLICHER Der Einfluß der Inspiration auf den Effektivdruck der intrathorakalen Kreislaufabschnitte.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 266, 499 (1958)
5. BAUEREISEN, E.,
H. BÖHME, H. KRUG,
U. PEIPER, L. SCHLICHER Die Kreislaufwirkung intraarterieller und intravenöser Infusionen im haemorrhagischen Schock.
Z. ges. inn. Med. 13, 390 (1958)
6. BAUMGARTEN, R. von,
E. KANZOW,
H.P. KOEPCHEN,
F. TIMM Beitrag zur Technik der extra- und intracellulären sowie der stereotaktischen Mikroableitungen im Gehirn.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 271, 245 (1960)
7. BAUST, W. Zentralnervöse Mechanismen emotionaler Kreislaufbelastung.
Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 32, 37 (1966)
8. BAUST, W.,
H. NIEMCZYK Studies on the adrenaline-sensitive component of the mesencephalic reticular formation.
J. Neurophysiol. 26, 692 (1963)
9. BAUST, W.,
H. NIEMCZYK Further studies on the action of adrenergic drugs on cortical activity.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 17, 261 (1964)
10. BAUST, W.,
H. NIEMCZYK Der Einfluß mesencephaler Strukturen auf die phasische Blutdruckregulation.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 301, 31 (1968)
11. BAUST, W.,
H. NIEMCZYK,
H. SCHAEFER, J. VIETH Über ein pressosensibles Areal im hinteren Hypothalamus der Katze.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 274, 374 (1962)
12. BAUST, W.,
H. SCHAEFER,
H. WEIDINGER Zur Organisation des sympathischen Kreislaufzentrums.
Cardiologica 40, 229 (1962)

13. BAUST, W.,
H. NIEMCZYK,
J. VIETH The action of blood pressure on the ascending
reticular activating system with special reference
to adrenalineinduced EEG arousal.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 15, 63 (1963)
14. BAYER, O.,
F. LOOGEN,
HH. WOLTER Die Herzkatheterisierung bei angeborenen und
erworbenen Herzfehlern.
2. Auflage
Thieme, Stuttgart 1967
15. BONVALLET, M.,
A. HUGELIN,
P. DELL Milieu interieur et activité automatique des
cellules reticulaires mésencéphaliques.
J. Physiol. (Paris) 48, 403 (1956)
16. BRADLEY, P.B.,
A. MOLLIKA The effect of adrenaline and acetylcholine on
single unit activity in the reticular formation of
the decerebrate cat.
Arch. ital. Biol. 96, 168 (1958)
17. BRECHER, G.A. Experimental evidence of ventricular diastolic
suction.
Circulat. Res. 4, 513 (1956)
18. BRECHER, G.A.,
G. MIXTER Effect of respiratory movements on superior cava
flow under normal and abnormal conditions.
Amer. J. Physiol. 172, 457 (1953)
- 18a. BROWNLEE, K.A. Statistical Theory and Methodology in Science
and Engineering
Wiley and Sons, Inc. New York e.a. (1965)
19. CHAI, C.Y.,
S.C. WANG Localisation of central cardiovascular control in
lower brain stem of the cat.
Amer. J. Physiol. 202, 25 (1962)
20. CHRISTIAN, P. Die funktionelle Bedeutung der Hirnrinde für die
Kreislaufregulation.
Arch. Kreislaufforsch. 21, 174 (1954)
21. DELAGADO, J.M.R. Circulatory effects of cortical stimulation.
Physiol. Rev. 40, Suppl. 4, 146 (1960)
22. DELL, P. Intervention of an adrenergic mechanism during
brain stem activation.
In: Adrenergic mechanism, CIBA Foundation
Symposium (London), hrsg. v. VANE, J.R.
Churchill, London 1960, 393-409
23. DITTMAR, C. Über die Lage des sogenannten Gefäßzentrums in
der Medulla oblongata.
Ber. Verh. sächs. Akad. Wiss. Leipzig, Math.-
Phys. Cl. 25, 449 (1873)
24. FERGUSON, T.B.,
O.W. SHADLE,
D.E. GREGG Effect of blood and saline infusion on ventricular
and diastolic pressure stroke work, stroke volume
and cardiac output in the open and closed chest do.
Circulat. Res. 1, 62 (1953)

25. FOLKOW, B.,
C. HEYMANS,
E. NELL
Integrated aspects of cardiovascular regulation.
In: Handbook of Physiology, Section 2 Circulation, hrsg. v. VISSCHER, M.B., A.B. HASTINGS, J.R. PAPPENHEIMER, H. RAHN
Williams and Wilkens, Baltimore 1965, p. 1787
26. GEIGY AG (Hrsg.)
Wissenschaftliche Tabellen
7. Auflage
Basel 1969
27. GOLDBERG, S.J.,
L.M. LINDE, P.G. GAAL,
K. MOMMA,
M. TAKAHASHI,
G. SARNA
Effects of Barbiturates on pulmonary and systemic haemodynamics.
Cardiovasc. Res. 2, 136 (1968)
28. GRAUWILER, J.
Herz und Kreislauf der Säugetiere.
Birkhäuser, Stuttgart 1965
29. GUTMAN, J.,
U. LEIBOWITZ,
F. BERGMANN
Effect of brain stem transection on blood pressure responses to medullary stimulation.
Arch. int. Physiol. 70, 671 (1962)
30. GUYTON, A.C.
Circulatory Physiology
Cardiac output and its regulation.
Saunders, Philadelphia 1963
31. HAMILTON, W.F.
Role of the Starling Concept in Regulation of the normal Circulation.
Physiol. Rev. 35, 161 (1955)
32. HARREVELD, A.v.
Effect of ether and pentobarbital on the polarisation state of central nervous elements.
Amer. J. Physiol. 150, 541 (1947)
33. HESS, W.R.
Das Zwischenhirn.
Schwabe, Basel 1949
34. HOLT, J.P.
The effect of positive and negative intrathoracic pressure on cardiac output and venous pressure in the dog.
Amer. J. Physiol. 142, 594 (1943)
35. HOLTZ, P.
Allgemeine Physiologie der nervalen und humoralen Regulation des Kreislaufs.
Verh. dtsh. Ges. Kreisl. Forsch. 25, 36 (1959)
36. KATZ, R.L.,
C.Y. CHAI, N. KAHN,
S.H. NGAI, N.N. SHARE,
S.C. WANG
Brain stem mechanisms subserving baroreceptor reflexes.
Science 145, 1459 (1964)
37. KELLER, A.D.
Ablation and stimulation of the hypothalamus: Circulatory effects.
Physiol. Rev. 40, Suppl. 4, 116 (1960)

38. KIRSCHNER, F.,
A. SATO,
H. WEIDINGER
Bulbar inhibition of spinal and supraspinal
sympathetic reflex discharges.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 326, 324 (1971)
39. KOEPCHEN, H.P.,
P. LANGHORST,
H. SELLER,
J. POLSTER,
P.H. WAGNER
Neuronale Aktivität im unteren Hirnstamm mit
Beziehung zum Kreislauf.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 294, 40 (1967)
40. KRAYENBÜHL, H.P.
Die Dynamik und Kontraktilität des linken
Ventrikels.
Bibliotheca Cardiologica 23
Karger, Basel 1969
41. KUSCHINSKY, G.,
H. LÜLLMANN
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
4. Auflage
Thieme, Stuttgart 1970
42. LINDGREN, P.
The mesencephalon and the vasomotor system.
Acta physiol. scand. 35, Suppl 121 (1955)
43. LÜTHY, H.
Herzminutenvolumenbestimmung mit Hilfe von
Thermistoren.
In: Kreislaufmessungen, Freiburger Colloquium
1961 Seite 199
Banaschewski, München 1962
44. MARKWALDER, J.,
E.H. STARLING
On the constancy of the systolic output under
varying conditions.
J. Physiol. 48, 348 (1914)
45. MONNIER, M.
Physiologie des vegetativen Nervensystems.
In: Physiologie und Pathophysiologie des vege-
tativen Nervensystems.
Hrsg.: v. MONNIER, M. Bd. 1 Physiologie
Hippokrates, Stuttgart 1963, 52 ff.
46. NASH, C.B.,
F. DAVIS,
R.A. WOODBURY
Cardiovascular effects of anesthetic doses of
Pentobarbital Sodium.
Amer. J. Physiol. 185, 107 (1956)
47. NEIL, E.
The afferent innervation of the arterial system
and circulatory reflexes thereby engendered.
Verh. dtsh. Ges. Kreisl. Forsch. 25, 131 (1959)
48. NIEMCZYK, H.
Untersuchungen über den Einfluß des Hirnstammes
auf den Blutdruck.
Habilitationsschrift, Mainz 1970
49. NIEMCZYK, H.,
W. BAUST,
R. SCHUMACHER
Der Einfluß di- und mesencephaler Strukturen auf
die phasische Kreislaufregulation.
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 74, 700 (1968)

50. NIEMCZYK, H.,
W. POEPLAU,
R. SCHUMACHER
Der Einfluß di-, mes- und metencephaler
Strukturen auf die tonische Kreislaufregulation.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 75, 156 (1969)
51. NIEMCZYK, H.,
H.-P. SCHUSTER,
W. POEPLAU,
P. BAUM,
H.CH. BRODERSEN,
H. SCHÖNBORN
Veränderungen der Blutdruckregulation beim
dissoziierten Hirntod.
Suppl. 1 zu Wiederbelebung, Organersatz und
Intensivmedizin, Darmstadt 1971
52. NOWY, H.,
K. KIKODSE,
N. ZÖLLNER
Vergleichende Messungen des zentralen Blut-
volumens und Herzminutenvolumens im Liegen
und im Stehen.
Z. Kreisl. Forsch. 46, 393 (1957)
53. OBERHOLZER, R.J.H.
Circulatory centers in medulla and midbrain.
Physiol. Rev. 40, Suppl. 4, 179 (1960)
54. OLMSTED, F.,
I.H. PAGE
Hemodynamic changes in dogs caused by sodium
pentobarbital anesthesia.
Amer. J. Physiol. 210, 817 (1966)
55. OWSJANNIKOW, P.
Die tonischen und reflektorischen Zentren der
Gefäß rven.
Ber. Verh. sächs. Akad. Wiss. Leipzig, Math.-
Phys. Cl. 23, 135 (1871)
56. PAGE, I.H.,
F. DEL GRECO,
A.C. CORCORAN
Effects of Pentobarbital anesthesia, high spinal
cord section and large doses of gangioplectic
agents on hemodynamic functions measured by
dye dilution.
Amer. J. Physiol. 179, 601 (1954)
57. PAGE, I.H.,
J.W. Mc CUBBIN
Autonomic regulation of arterial pressure
responses.
Arch. int. Pharmacodyn., 157, 152 (1965)
58. PATTERSON, SW.,
E.H. STARLING
On the mechanical factors which determine the
output of the ventricles.
J. Physiol. 48, 357 (1914)
59. PEISS, C.N.
Cardiovaskular responses to electrical stimulation
of the brain stem.
J. Physiol. (London) 141, 500 (1958)
60. PETERSON, L.H.
Regulation of blood vessels.
Circulation 21, 749 (1960)
61. POEPLAU, W.,
H. NIEMCZYK,
G.J. KREMER
Die Veränderungen der zentralnervösen Kreis-
laufregulation durch Barbiturate.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 1971 im Druck
62. PRICE, H.L.
General anesthesia and circulatory homeostasis.
Physiol. Rev. 40, 187 (1960)

63. PRICE, M.L.,
H.L. PRICE
Effects of general anesthetics on contractile responses of rabbit aortic strips.
Anesthesiology 23, 16 (1962)
64. REINOSO-SUAREZ, F.
Topographischer Hirnatlas der Katze für experimentell-physiologische Untersuchungen.
Merck, Darmstadt 1961
65. REUTHER, P.,
H. NIEMCZYK
unveröffentlichte Versuche, Mainz 1970
66. ROSSI, G.F.,
A. ZANCHETTI
The brain stem reticular formation.
Anatomy and Physiology
Arch. ital. Biol. 95, 199 (1957)
67. RUSHMER, R.F.
Cardiovascular dynamics.
3rd Edition
W.B. Saunders, Philadelphia 1970
68. RUSHMER, R.F.,
O.A. SMITH, jr.
Cardiac control
Physiol. Rev. 39, 41 (1959)
69. SCHAEFER, H.
Central control of cardiac function.
Physiol. Rev. 40, Suppl. 4, 213 (1960)
70. SCHAEFER, H.,
H. NIEMCZYK
Kurzer Abriß der Kreislaufregelung.
In: Essentielle Hypertonie, Klinik, Psychopathologie und Psychophysiologie, hrsg. v. EIFF, A.W.v.
Thieme, Stuttgart 1967, 1 ff.
71. SCHORER, R.
Die Technik der Thermo-Injektionsmethode mit Direktanzeige zur Bestimmung des Herzzeitvolumens.
Z. prakt. Anästh. Wiederbel. 2, 28 (1967)
72. SCHUSTER, H.-P.,
H. BUSCH, G. BUSCH,
H. NIEMCZYK,
P. BAUM, J. KNOLLE,
A.v. UNGERN-STERMBERG,
K. LANG
Klinische und elektroencephalographische Beobachtungen beim dissoziierten Hirntod bei Patienten eines intern. Intensivpflegezentrums.
Wiederbelebung, Organersatz, Intensivmedizin 7, 10 (1970)
73. SEGUIN, J.J.,
G.W. STAVRAKY
The effects of barbiturates on partially isolated regions of the central nervous system.
Can. J. Biochem. Physiol. 35, 667 (1957)
74. SHARPLESS, S.K.
Hypnotics and Sedatives
1. The Barbiturates
In: The pharmacological basis of therapeutics, page 105-128, 3rd Edition
New York 1965

75. SHUBIN, H.,
M.H. WEIL The mechanism of shock following suicidal doses
of Barbiturates, Narcotics and Tranquilizer drugs,
with observations on the effect of treatment.
Amer. J. Med. 38, 853 (1965)
76. SPIEKERMANN, P.G.,
H.J. BRETSCHNEIDER Vereinfachte quantitative Auswertung von Indi-
katorverdünnungskurven.
Arch. Kreisl. Forsch. 55, 211 (1968)
77. STRAUB, H. Zur Dynamik des Säugetierherzens. I. Mitteilung
Dtsch. Arch. klin. Med. 115, 531 (1914)
78. STRAUB, H. Zur Dynamik des Säugetierherzens. II. Mitteilung
Dtsch. Arch. klin. Med. 116, 409 (1914)
79. TREESE, N. Inaugural-Dissertation (in Vorbereitung)
Mainz 1974
80. TRAUTWEIN, W.,
O.H. GAUER,
H.P. KOEPCHEN Herz und Kreislauf
In: Physiologie des Menschen Band 3
hrsg. v. GAUER, O.H., K. KRAMER, R. JUNG
Urban & Schwarzenberg, München 1972
81. UVNÄS, B. Central cardiovascular control.
In: Handbook of Physiology, Section 1, Neuro-
physiology
hrsg. v. FIELD, J., H.W. MAGOUN, V.E. HALL
Vol. 2
Williams and Wilkens, Baltimore 1960, 1131 ff.
82. WANG, S.C.,
C.Y. CHAI Central control of sympathetic cardioacceleration
in medulla oblongata of the cat.
Amer. J. Physiol. 202, 31 (1962)
83. WEIDINGER, H. Das Vasomotorenzentrum in der Medulla oblongata
Habilitationsschrift, Heidelberg 1966
84. WEIDINGER, H.,
L. FEDINA,
H. KEHREL Der Einfluß von Adrenalin auf die Tätigkeit des
"Sympathicus".
Pflügers Arch. ges. Physiol. 278, 229 (1963)

Herrn Professor Dr. med. H. Niemczyk danke ich für die Überlassung des Themas der Arbeit und für die entscheidenden Hilfestellungen und Anregungen bei der Durchführung der experimentellen Untersuchungen.

Herrn Professor Dr. med. J. Dudeck (Inst. für Medizinische Statistik der Universität Giessen) gilt mein Dank für die Beratung bei der statistischen Bearbeitung der Ergebnisse.



LEBENS LAUF

Am 9. März 1947 wurde ich als zweites Kind des Rechtsanwaltes Dr. jur. Paul Reuther und seiner Ehefrau Hedwig, geborene Tyrell, in Neuwied am Rhein geboren.

1953 begann ich meine Schulzeit an der Volksschule in Neuwied, anschließend besuchte ich das Aloisiuskolleg in Bad Godesberg und ab 1961 setzte ich die Schulausbildung am Staatlichen Neusprachlichen Gymnasium in Neuwied fort. 1966 legte ich die Reifeprüfung ab.

Mit dem Wintersemester 1966 begann ich mein Hochschulstudium an der naturwissenschaftlichen Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz, wechselte zum Sommersemester 1967 zur medizinischen Fakultät über. 1968 legte ich die naturwissenschaftliche, 1969 die ärztliche Vorprüfung ab. Am Ende der klinischen Semester an der Ruprecht Karl-Universität in Heidelberg sowie an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz bestand ich am 30.11.1972 die ärztliche Prüfung. Seit 1970 arbeite ich an Tierexperimenten zur Pathophysiologie der Kreislaufregulation.

Als Medizinalassistent war ich für jeweils vier Monate an der Neurologischen Universitätsklinik Mainz, an der chirurgischen sowie der medizinischen Abteilung des Städtischen Marienkrankenhauses in Amberg tätig.

Seit 1972 bin ich verheiratet mit der Restauratorin Irmgard Werner aus Neuss am Rhein.





